

CURS 2011-2012

EL XENOTRASPLANTAMENT: EL PORC COM A DONANT D'ÒRGANS.



Claudia Jambrina Pallarés, Carme Juvés Jus i Marina López Miralles

Diuen: “el xenotrasplantament té molt de futur i sempre el tindrà.” Això vol dir que si sempre tindrà futur, mai tindrà present.

J. Martorell

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ.....	5
2. ASPECTES GENERALS DEL XENOTRASPLANTAMENT.....	6
a. Què és el xenotrasplantament?.....	6
b. Antecedents en el xenotrasplantament.....	6
c. Espècies més idònies: per què el porc?.....	7
3. ASPECTES LEGALS.....	9
a. Introducció.....	9
b. Protecció dels drets del pacient.....	9
c. Prevenció de riscos lligats al xenotrasplantament.....	10
d. Protecció jurídica dels animals.....	10
4. ASPECTES MÈDICS.....	12
a. Aspectes immunològics.....	12
i. Reacció hiperaguda o rebuig hiperagut.....	12
ii. Rebuig vascular agut retardat.....	14
iii. Rebuig cel·lular crònic.....	15
b. Barreres anatòmico-fisiològiques.....	15
c. Com ha de ser el donant.....	16
d. Pacient ideal.....	17
e. Tècnica quirúrgica.....	17
5. ASPECTES SOBRE LA SALUT PÚBLICA.....	18
a. Xenozoonosi.....	18
b. Mecanismes de xenozoonosi.....	18
c. Transmissió de malalties xenozoonòtiques.....	18
i. Infeccions bacterianes.....	18
ii. Infeccions parasitàries.....	19
iii. Infeccions fúngiques.....	19
iv. Infeccions virals.....	19
v. Prions.....	20
d. Prevenció de les xenozoonosi.....	20
6. ASPECTES ÈTICO-SOCIALS.....	22
a. Respecte a la dignitat humana.....	22
b. Respecte al benestar animal.....	23
c. Les religions davant el xenotrasplantament.....	24
i. Catolicisme.....	24
ii. Hinduisme.....	25
iii. Islam.....	26

iv. Judaisme.....	26
v. Budisme.....	26
d. Recursos.....	27
7. ASPECTES CIENTÍFICS.....	28
a. Bases moleculars del xenotrasplantament.....	28
i. Creació de transgènics.....	29
b. Línies d'investigació.....	30
i. Resultats del xenotrasplantament preclínic.....	31
ii. Resultats del xenotrasplantament clínic.....	33
iii. Actualitat i futur del xenotrasplantament.....	34
8. ENTREVISTES.....	36
a. Entrevista a un professional.....	36
b. Entrevista a un pacient trasplantat.....	39
9. OPINIÓ PÚBLICA: Enquesta a la població.....	41
a. Introducció de l'enquesta.....	41
b. Qüestionari.....	41
c. Gràfics dels resultats de l'enquesta.....	43
d. Comentari de l'enquesta.....	56
10. CONCLUSIONS.....	59
11. OPINIÓ PERSONAL.....	61
12. BIBLIOGRAFIA.....	63

1.INTRODUCCIÓ

La medicina ha intentat superar totes aquelles disfuncions orgàniques que afecten negativament a la salut i amb molt d'esforç ha aconseguit allargar l'esperança de vida de les persones considerablement. El descobriment de medicaments que permetin regular el metabolisme i el funcionament intern de diversos òrgans, així com les noves tècniques quirúrgiques ens permeten evitar o corregir els òrgans que pels motius que siguin ja no funcionen correctament. Tot i això, què fer quan tots aquests recursos ja no són suficients? És en aquest punt quan apareix la necessitat de canviar l'òrgan no funcional per un que sí que ho sigui, especialment quan es tracta d'un òrgan vital.

Fins ara, aquesta possibilitat encara requereix un donant, pot tractar-se d'una persona o d'un animal. Inicialment, es va pensar en els animals com a donants, perquè es considera més ètic sacrificar un animal per salvar a una persona que no pas sacrificar una persona per salvar-ne una altra. Degut a que no es va aconseguir la viabilitat dels òrgans dels animals un cop trasplantats a humans, es va pensar en la idea d'utilitzar òrgans d'humans morts recentment com a trasplants.

Aquest treball pretén entendre la situació actual del desenvolupament del xenotrasplantament, tant en l'àmbit de la investigació com en el marc legal, així com els seus avantatges i les seves limitacions tècniques, morals i legislatives.

2.ASPECTES GENERALS DEL XENOTRASPLANTAMENT

A. Què és el xenotrasplantament?

El xenotrasplantament consisteix en el trasplantament de cèl·lules, teixits o òrgans entre espècies filogenèticament diferents, idealment entre espècies pròximes per pal·liar el rebuig immunològic. El material trasplantat s'anomena xenoimplant o xenotrasplant.

Per altra banda, el trasplantament entre individus de la mateixa espècie s'anomena al·lotrasplantament.

Dins del terme trasplantament no només s'inclou un òrgan, sinó que també pot tractar-se de teixits, com la pell o la medul·la òssia, o clústers de cèl·lules especialitzades, com cèl·lules de la glia o del pàncrees. Amb trasplantament, també es pot fer referència a teràpies externes, menys conegudes, com per exemple, detoxificar la sang d'un pacient humà amb fallida hepàtica fent-la passar per un aparell que contingui cèl·lules hepàtiques porcines (similar al que es faria en una màquina de diàlisi en el cas del ronyó) o fer créixer pell humana in vitro sobre una capa de cèl·lules animals que serveixin com a suport per tractar pacients amb cremades greus.

Es pot definir una terminologia per referir-se als diferents tipus de procediments per fer trasplantaments d'animal a humà:

- Teràpies animals externes: tots aquells procediments que succeeixen fora del cos en els quals cèl·lules o fluids del pacient són cultivats o perfosos a través de cèl·lules animals i retornats al pacient.
- Teràpies de cèl·lules animals: procediments pels quals cèl·lules d'un animal es trasplanten o s'implanten en un humà per a compensar-li un dèficit funcional de les seves pròpies cèl·lules. Un exemple ho serien les cèl·lules pancreàtiques que produirien insulina per pacients diabètics. A aquestes cèl·lules se'ls hi podria incloure una càpsula semipermeable.
- Trasplantaments d'òrgans animals: procediments mitjançant els quals un òrgan sencer, com podrien ser un cor o un ronyó, o teixits, com per exemple la pell, serien trasplantats o implantats en un pacient humà per reemplaçar un òrgan malalt.

B. Antecedents en el xenotrasplantament.

La idea del xenotrasplantament no és nova, sinó que va néixer fa molts anys i ha estat un somni molt antic. En la història de la medicina existeixen moltes evidències en aquest sentit. La història del xenotrasplantament es podria dividir en quatre períodes¹:

1. Prehistòria: aniria des de les primers civilitzacions arcaiques fins a finals del segle XIX. Es tracta d'una època de la que no es té cap informació de caire científic.
2. Primera meitat del segle XX fins a la dècada dels anys seixanta: els primers trasplantaments clínics que es van fer a principis de segle van ser

¹ Divisió històrica segons la revisió "Estado actual del xenotrasplante de órganos". Pablo Ramírez, Antonio Ríos, José Yelamos, Antonio Muñoz y Pascual Parrilla.

xenotrasplantaments. Aleshores es van superar les barreres tècniques immediatament, pel que els òrgans funcionaven sense complicacions vasculars, però en canvi no aconseguien que els òrgans funcionessin per la barrera biològica. Es van realitzar desenes de xenotrasplantaments, majoritàriament de ronyó, tot i que també se'n van fer de cor i fetge i es van utilitzar diverses espècies d'animals donants. Els òrgans procedents de primats van arribar a funcionar en alguns casos fins a uns mesos (ronyó de ximpanzé fins a 9 mesos). Durant aquesta època es va estudiar intensament la barrera biològica responsable de que els xenoimplants no funcionessin i es varen descriure el fenomen del segon implant i el fenomen del rebuig. Es va demostrar que el rebuig és més intens quant més distants filogenèticament són les espècies, degut al rebuig hiperagut, en el que els òrgans es necrosen ràpidament per l'acció del Complement activat per xenoanticossos naturals.

3. 1970-1990: durant aquesta etapa, la investigació amb xenotrasplantaments clínics i preclínics utilitzant el mono com a receptor, es deixa de banda coincidint amb la consolidació i èxit dels programes clínics d'al·lotrasplantaments. Cal destacar que al 1985, Bailey va aconseguir trasplantar un cor de babuí a un nouat, que va sobreviure durant 3 setmanes fins que va patir un rebuig immunològic mediat per anticossos.
4. Última dècada del segle XX: des de la medicina es comença a replantejar i investigar de nou en l'àrea del xenotrasplantament per dues raons. La primera és un augment extraordinari de la demanda d'òrgans, amb un important augment de pacients receptors i de morts en llista d'espera de trasplantaments, tant als Estats Units (més de 15 pacients al dia en llista d'espera), com Europa, inclosa Espanya, tot i que ha assolit i mantingut, des de 1994, la taxa més elevada del món de donacions i trasplants d'òrgans pel milió d'habitants, per sobre dels Estats Units i de tots els països de la Unió Europea. La segona raó són els nous avenços en les ciències biomèdiques, sobretot en els camps de la immunologia i la genètica, amb el desenvolupament de la tecnologia transgènica. Aquests avenços han permès vèncer la barrera del rebuig immunològic hiperagut.

C. Espècies més idònies: per què el porc?

Primerament es va pensar que l'espècie idònia com a donant d'òrgans podria ser aquella més propera filogenèticament a l'home i es va apuntar als primats com a donants ideals. Els primers estudis clínics amb primats van posar en evidència diversos inconvenients, que es citen a continuació:

- Es tracta d'animals en perill d'extinció i això comporta més inconvenients ètics.
- Hi ha un elevat risc d'infeccions transmeses pels primats, degut a la seva similitud fisiològica amb l'espècie humana.
- Una llarga gestació i un llarg període fins a assolir la maduresa, que dificulten a nivell tècnic la investigació i l'aconseguint dels òrgans que es necessiten.
- Raons tècniques i ètiques que fan que sigui més complicada la manipulació genètica d'aquesta espècie.

En l'actualitat, la majoria de grups d'investigació coincideixen en que l'espècie idònia com a font d'òrgans és l'espècie porcina modificada genèticament per evitar el rebuig per les raons següents:

- Són animals de fàcil accés.
- Tenen un període de creixement curt i una elevada prolificitat.
- La seva utilització és àmpliament acceptada per a l'alimentació i l'experimentació.
- És fàcil la seva obtenció lliures de patògens.
- La mida i la fisiologia dels seus òrgans és bastant semblant a la dels humans.

A l'actualitat, al menys quatre empreses dedicades a la biotecnologia han aconseguit porcs transgènics que expressen inhibidors fisiològics del Complement humà en el seu endoteli, amb el que s'ha aconseguit preveure el rebuig immunològic hiperagut de forma reproduïble quan els òrgans d'aquests porcs es trasplanten a primats. El model que té més possibilitats de passar a la clínica i del que es disposen més dades és el de porc com a donant i primat (humà o no humà) com a receptor. En aquest model, els obstacles de disponibilitat o ètics són poc rellevants. En canvi, els problemes metabòlics, el rebuig immunològic i el risc de transmissió d'infeccions són molt importants i són motiu d'un intens debat.

3.ASPECTES LEGALS

A. Introducció

En el àmbit internacional no existeix una prohibició legal expressa en matèria de xenotrasplantament ni tampoc cap regulació específica.

Espanya tampoc té una regulació específica per xenotrasplantament però disposa d'una legislació sobre extracció i trasplantament d'òrgans i teixits.

És per això que a l'hora de mirar reglament en matèria de xenotrasplantament des del punt de vista jurídic ens hem de fixar en tres punts clau.

1. Drets del receptor que es poden veure afectats.
2. Prevenció de riscos per la salut col·lectiva lligats al xenotrasplantament.
3. Protecció jurídica dels animals que poden ser objecte d'experimentació o d'utilització com a Font d'òrgans, hagin estat modificats genèticament o no.

B. Protecció dels drets del pacient

NORMATIVA GENERAL:

- Conveni del 19 de Novembre del 1996, sobre la protecció dels Drets Humans i de la dignitat de l'ésser humà pel que fa a les aplicacions de Biologia i Medicina. Aquest conveni té especial importància a Espanya on va entrar en vigor l'1 de Gener del 2000.
- Llei 14/1986 del 25 d'Abril, General de Sanitat. (Articles 3, 10 y 11).
- RD 63/1995 del 20 de Gener, sobre Ordenació de prestacions sanitàries dels Sistema Nacional de Salut.

NORMATIVA TRASPLANTAMENT D'ÒRGANS I TEIXITS

- Llei 30/1979 del 27 d'Octubre, sobre extracció y trasplantament d'òrgans. (Articles 2 i 6).
- RD 2070/1999 del 30 de Desembre que regula activitats d'obtenció i utilització clínica d'òrgans humans i coordinació territorial de les donacions d'òrgans i teixits així com els trasplantaments. (Art 15).
- RD 411/1996 de l'1 de Març, sobre bancs de teixits.

NORMATIVA EXPERIMENTACIÓ HUMANA

- Directiva sobre experimentació humana 2001/20/CE del 4 d'Abril del 2001 només regula productes medicinals i no altres productes o investigacions biomèdiques que no involucrin aquestes substàncies.
- Llei 25/1990 del 20 de Desembre, dels medicaments.
- RD 561/1993 del 19 d'Abril, on s'estableixen els requisits per a la realització d'assajos clínics.

NORMATIVA D'ALTRES MATÈRIES RELACIONADES

- Llei de Tècniques de Reproducció Assistida (Articles 14, 16, 20.2, B, q i r).
- Llei 42/1998 del 28 de Desembre, de donació i utilització d'embrions i fetus humans o de les seves cèl·lules, teixits o òrgans.

Totes aquestes normatives són aptes per cobrir situacions que puguin afectar els receptors d'un xenotrasplantament, proporcionant-li un marc jurídic de protecció similar al que podria tenir en qualsevol altre tipus de trasplantament.

C. Prevenció de riscos lligats al xenotrasplantament

El xenotrasplantament presenta riscos per a la salut de la persona afectada així com a tercers com poden ser familiars i personal mèdic i sanitari que es faci càrrec del seu tractament i seguiment. En termes jurídics es troba en perill la salut pública. La normativa que s'aplica en aquest cas és la següent:

- Llei 14/1986 del 25 d'Abril, Llei General de Sanitat. (Articles 24, 26, 28, 34 i 36).
- Llei 15/1994 del 3 de Juny on s'estableix el règim jurídic per a la utilització confinada, alliberació voluntària i comercialització d'organismes modificats genèticament per tal de prevenir riscos per la salut humana i el medi ambient.
- RD 951/1997 del 20 de Juny on s'aprova el Reglament General per al desenvolupament i execució de la Llei 15/1994 del 3 de Juny.
- LO 3/1986 del 14 d'Abril, mesures especials en matèria de salut pública.
- Articles 159 i 349 del Codi Penal.

NORMATIVA DE LES CCAA

- Aragó: Decret 142/1998, on es regula el regim jurídic en matèria d'activitats d'utilització confinada, alliberació voluntària i comercialització d'organismes genèticament modificats o de productes que els continguin.
- Catella-Lleó: Decret 42/1999 del 8 de Març, on s'aprova el Reglament del procediment i potestat sancionadora en matèria d'utilització confinada, alliberació voluntària i comercialització d'organismes modificats genèticament per tal de prevenir riscos per la salut humana i el medi ambient.
- Extremadura: Llei 8/1998 del 26 de Juny, de conservació de la naturalesa i espais naturals d'Extremadura. (Art. 63)
- Navarra: Decret Foral 204/1998 del 22 de Juny, per el qual s'assignen al Departament de Medi Ambient, Ordenació del Territori i Vivenda les funcions relacionades amb l'utilització confinada i alliberació voluntària d'organismes genèticament modificats.
- País Basc: Llei 3/1998 del 27 de Febrer, General de protecció del medi ambient del País Basc. (Article 23,d).

D. Protecció jurídica dels animals

L'objecte dels textos citats és garantir als animals el dret a una vida digna, o en el seu defecte, una mort indolora.

NORMATIVA DEL CONSELL D'EUROPA

- Conveni Europeu sobre protecció dels animals vertebrats utilitzats amb fins experimentals i altres fins científics, Estrasburg 18 de Març del 1986.

NORMATIVA DE LA UNIÓ EUROPEA

- Directiva del Consell del 24 de Novembre de 1986 (D 86/609 CEE), relativa a la aproximació de les disposicions legals, reglamentaries i administratives dels animals utilitzats per experimentació i altres fins científics.

LEGISLACIÓ INTERNA

- RD 223/1988 del 14 de Març, sobre protecció d'animals utilitzats per experimentació i altres fins científics.
- OM del 13 d'Octubre de 1989, es desenvolupen normes de registre dels establiments de cria, subministradors i usuaris d'animals d'experimentació de titularitat estatal, així com les d'autorització per a la utilització d'animals en experimentació.

COMUNITATS AUTÒNOMES

- Aragó: Ordre del 25 d'Agost del 1988 sobre protecció d'animals utilitzats per experimentació i finalitats científiques.
- Balears: Llei 1/1992 del 8 d'Abril, protecció d'animals i plantes.
- Canàries: Llei 8/1991 del 30 d'Abril, de protecció d'animals i plantes.
- Cantabria: Llei 3/1992 del 18 de Març, de protecció d'animals, desenvolupada pel Decret 46/1992 del 30 d'Abril.
- Castella la Manxa: Llei 7/1990 del 28 de Desembre, de protecció d'animals domèstics, desenvolupada pel Decret 126/1992 del 28 de Juliol.
- Castella-Lleó: Llei 5/1997 del 24 d'Abril, de normes reguladores de protecció d'animals de companyia.
- Catalunya: Llei 3/1998 del 4 de Maig, de protecció d'animals i plantes i Llei 5/1995 del 21 de Juny, de protecció d'animals utilitzats per experimentació i altres finalitats científiques.
- Galícia: Llei 1/1993 del 13 d'Abril, de protecció d'animals domèstics i salvatges en captivitat.
- Madrid: Llei 1/1990 del 1 de Febrer, de protecció d'animals i plantes.
- Murcia: Llei 19/1990 del 27 d'Agost, de protecció d'animals i plantes.
- Navarra: Llei 7/1994 del 31 de Maig, de protecció d'animals
- País Basc: Llei 6/1993 del 29 d'Octubre, de protecció d'animals i plantes.
- Rioja: Llei 5/1995 del 22 de Maig, de protecció d'animals.
- València: Llei 4/1994 del 8 de Juliol, de protecció d'animals de companyia.

Exceptuant Catalunya i Aragó que tenen una regulació particular, la resta de CCAA aplicarien la normativa estatal en matèries relatives a l'experimentació i investigació científica amb animals.

4. ASPECTES MÈDICS

A. Aspectes immunològics

Per a poder acceptar el xenotrasplantament com a una realitat clínica des del punt de vista immunològic, seria condició necessària que el xenorebuig pogués modular-se i transformar-se en un *allorejection-type*, és a dir, un rebuig immunològic com els que es produeixen en els casos d'al·lotrasplantaments, perquè els clínics ja saben controlar-lo de forma rutinària.

Es pot dir que el rebuig immunològic i el rebuig ètico-social són inversament proporcionals. El rebuig immunològic augmenta en distanciar-se filogenèticament les dues espècies, donant i receptor i per tant és major si el donant és un porc que no pas si és un primat no humà. En canvi, és més acceptat ètica i socialment que el donant sigui un porc que no pas que s'experimenti amb primats no humans.

Un xenotrasplant ha d'enfrontar-se a quatre tipus diferents de rebuig immunològic: rebuig hiperagut (*hyper-acute rejection* o HAR) mediat pels anticossos naturals presents en tots els humans contra un epítot glucídic present a tots els porcs; rebuig vascular agut retardat (*delayed xenograft rejection* o DXR) mediat majoritàriament per monòcits i cèl·lules *natural killers* (NK); rebuig cel·lular, mediat per limfòcits T que seria l'equivalent al rebuig cel·lular agut en els al·lotrasplants; i el rebuig crònic, que no s'ha pogut demostrar encara científicament perquè cap pacient ha sobreviscut prou temps però que es suposa que també existirà.

El sistema immunològic en ens pot provocar incompatibilitats amb l'òrgan donant i produir un rebuig del xenoimplant. En aquest rebuig intervé tant la immunitat cel·lular com l'humoral. Els xenotrasplantaments els podem dividir doncs en:

- Discordants: la presència d'anticossos performatos o naturals en el moment del trasplantament provoca una reacció/rebuig hiperaguda.
- Concordants: anticossos es generen després de l'exposició dels antígens del xenoimplant, per la qual cosa el rebuig es produeix dies després del trasplantament.

i. Reacció hiperaguda

El rebuig o la reacció hiperaguda (HAR, de *hyper-acute rejection*), és una reacció immunològica agressiva i ràpida de rebuig que es dona durant els primers minuts i poques hores després del xenotrasplantament.

Els mecanismes moleculars responsables de que els òrgans del porc pateixin aquesta reacció hiperaguda quan són trasplantats en primats humans o no-humans, depenen fonamentalment de tres factors. Aquests són:

- La unió d'anticossos de l'organisme receptor amb els antígens de les cèl·lules endotelials vasculars del xenoimplant: es deu a la presència en els humans d'anticossos naturals contra l'epítot glucídic Galactosa α 1-3 Galactosa (Gal α 1-3Gal), present en l'endoteli porcí. Aquests anticossos, al reaccionar amb l'endoteli, activen el complement induint l'activació i retracció de l'endoteli, amb la consegüent exposició

del subendoteli. Aquesta retracció junt amb la disminució de la trombomodulina i l'augment del factor tissular, desencadenen un rebuig hiperagut amb microtrombosis intravasculars.

- Activació del complement: mitjançant la via clàssica (unió anticòs amb un antigen), és l'element fonamental del rebuig hiperagut.
- La incompatibilitat de les proteïnes reguladores del sistema del complement del xenoimplant amb el complement del receptor, el que permet una activació incontrolable d'aquest: un cop activat el complement, les proteïnes reguladores d'aquest, són incapaces de controlar l'activació del complement del receptor, degut a que les proteïnes són específiques d'espècie, produint-se d'aquesta manera el rebuig hiperagut.

Per evitar la reacció hiperaguda s'han estudiat diverses estratègies que es poden agrupar en diferents apartats:

- Actuacions sobre el complement: s'han utilitzat inhibidors de l'activació del complement com el factor del verí de cobra, el receptor soluble del complement (sCR1) i inhibidors de membrana humans CD55, CD59, CD46 transferits a porcs; inhibint així l'activació d'aquest sistema.
- Producció de porcs transgènics per proteïnes reguladores del sistema de complement: les cèl·lules humanes posseeixen en la membrana molècules inhibidores del complement que les protegeixen de ser lisades pel complement humà, concretament CD55 (DAF, *Decay Accelerating Factor*), CD59 (MIRL, *Membrane Inhibitor Reactive Lysis*) i CD46 (MCP, *Membrane Cofactor Protein*). Les molècules equivalents del porc inhibeixen el complement porcí, però no l'humà. La transferència a òvuls porcsins de la petita porció del DNA humà que codifica per la seqüència d'aquests inhibidors del complement, ha permès obtenir porcs que expressen, en la membrana, inhibidors humans, això fa que les cèl·lules d'aquests porcs siguin resistents al complement humà i relativament menys sensibles a la reacció hiperaguda (fig. 1). S'ha de tenir en compte que es necessita un intens tractament immunosupressor (ciclofosfamida, ciclosporina) per evitar el rebuig posterior i tot i això, només s'han aconseguit supervivències de poc més de 90 dies.
- Actuacions sobre els anticossos: bàsicament immunoabsorcions, ja sigui *ex vivo* mitjançant plasmafèresi i columnes de proteïna A o de Gal α 1-3Gal, o més recentment *in vivo*, utilitzant una polilisina que conté els epítops Gal α 1-3Gal (GAS-914). També s'han utilitzat anticossos bloquejadors d'aus (IgY) i inclús intents de bloquejar la producció d'anticossos induint quimerisme mitjançant trasplantament de precursors hematopoètics.
- Actuacions sobre l'antigen Gal α 1-3Gal: activant la α 1,2fucosil transferasa (també anomenada transferasa H) que emmascara l'epítóp Gal α 1-3Gal.

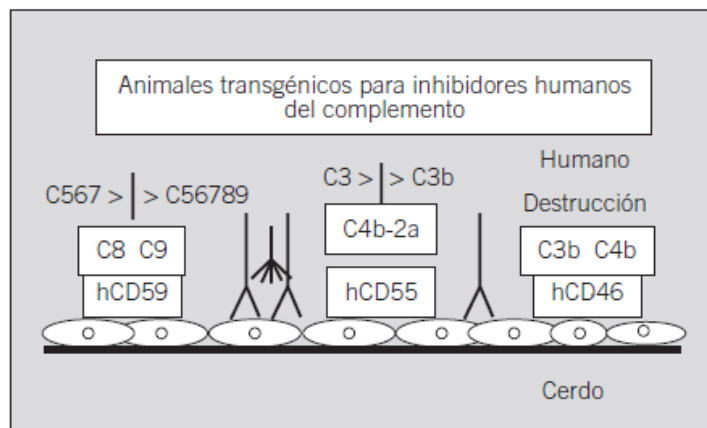


Fig. 1. Els porcs transgènics, expressen proteïnes inhibidores del complement, són menys sensibles a la reacció hiperaguda induïda per anticossos naturals. El hCD55 dissocia la convertasa C4b2a i evita la formació de C3b. El hCD59 segresta C8 i C9, evitant així la formació de la unitat lítica C56789. El hCD46 és un factor pel factor inactivador de C3b i C4b.

ii. Rebuig vascular agut retardat

El rebuig vascular agut retardat (DXR, *Delayed xenograft Rejection*) és un tipus de rebuig que es dona dies després de la realització del xenotrasplantament (xenotrasplantament concordant). La seva fisiopatologia no es coneix amb exactitud.

En aquest tipus de rebuig es produeix una infiltració de l'òrgan per monòcits i cèl·lules tipus *Natural Killers* (NK). Segons la majoria d'autors, es deu a una activació directa i mútua entre l'endoteli porcí i els monòcits humans, per una part, i l'endoteli porcí i les cèl·lules NK per una altra. Alguns autors, defensen que aquesta infiltració seria secundària a la presència d'anticossos i prefereixen anomenar-ho AVR (*Acute Vascular Rejection*), tot i que aquesta denominació indueix a certa confusió per la seva similitud amb el rebuig vascular agut de l'al·lotrasplantament, del que molt probablement difereix de forma significativa en mecanismes fisiopatològics.

L'activació dels monòcits es deu en part, a la capacitat activadora sobre els monòcits de l'antigen Gal α 1-3Gal. Per altre banda, el factor de necrosi tumoral α (TNF α) humà té la capacitat de induir E-selectina en l'endoteli porcí, molècula d'adhesió que, a més a més, és funcional amb els lligands humans, cosa que facilita l'adhesió dels monòcits. En el cas de l'activació de les NK, és possible que també desenvolupin algun paper els epítops glucídics. Per altra banda, sembla ser que els antígens del complement major d'histocompatibilitat (MHC)-classe-I-porcins (SLA, *Swine Leucocitary Antigens*) no poden proporcionar a les NK humanes les senyals inhibidores de la citotoxicitat que regularment reben de les molècules HLA-I a través dels seus receptors KIR (*Killer Inhibitory Receptors*).

Per controlar el rebuig vascular agut retardat, s'han utilitzat fonamentalment dues estratègies:

- Modificar la molècula activadora dels monòcits Gal α 1-3Gal
- Transferir molècules amb capacitat d'inhibir les cèl·lules NK, concretament HLA-G

La transferència de la α 1,2fucosil transferasa emmascara l'epítot Gal α 1-3Gal amb un residu de fructosa (fig. 2), aquesta modificació disminueix l'adhesió dels monòcits humans al mateix temps que redueix la diana dels anticossos naturals i l'activació de les NK.

Utilitzant porcs triple-transgènics pels inhibidors del complement CD55 i CD59 i per la α 1,2fucosil transferasa, s'han aconseguit realitzar trasplantaments de ronyons en primats que

sobreviuen més de 5 dies, amb absència d'immunosupressors, tot i que finalment són rebutjats per la infiltració de limfòcits T i B. També amb la intenció d'evitar el rebuig vascular agut retardat, s'han transferit a cèl·lules porcines, el DNA que codifica per HLA-G un antigen d'histocompatibilitat humà (no clàssic), que quan s'uneix als receptors de les NK proporciona un senyal que inhibeix la citotoxicitat cel·lular directa de les NK inhibint l'alliberació de perforina i granzima B i, per tant, la lesió de les cèl·lules porcines transferides.

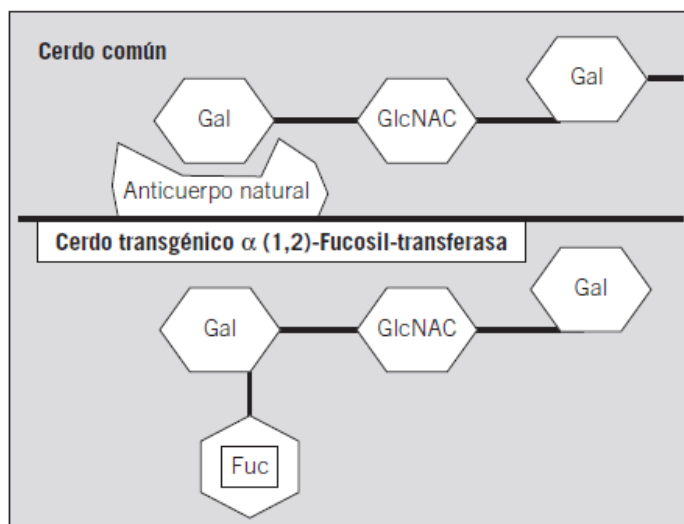


Fig. 2. La transferència de fucosil-transferasa en el porc determina la incorporació d'una fructosa l'epítot $Gal\alpha1-3Gal$, amb la qual cosa s'evita la unió dels anticossos naturals i l'activació dels monòcits.

Gal: galactosa; GlcNAC: N-acetilglucosamina; Fuc: fucosa.

iii. Rebuig cel·lular crònic

L'estudi de la resposta immunitària cel·lular contra els xenoimplants no ha estat fàcil degut a les barreres que suposen els dos tipus de rebuig més aguts, el rebuig hiperagut i el rebuig vascular agut retardat, que han acabat provocant la mort de l'animal receptor sense deixar la possibilitat d'investigar la resposta cel·lular. Aquesta ha sigut més greu que la present en els al·lotrasplantaments, cosa que condiciona a la utilització de fàrmacs immunosupressors més potents.

B. Barreres anatomico-fisiològiques

Tot i que es superessin les barreres immunològiques que s'han comentat anteriorment, això no ens garanteix l'èxit a llarg termini dels xenotrasplantaments, ja que l'esperança de vida humana oscil·la entre els 70 i els 80 anys (i va en augment), en canvi la del porc és d'uns 15 anys.

Un clar cas, que exemplifica aquestes barreres fisiològiques és el xenotrasplantament de ronyó de porc a primats no humans *cynomologus*, que ha provocat anèmies en el receptor degut a la incapacitat de la eritropoetina del porc per sustentar la eritropoesis en el primat, i a més a més, l'anèmia no incrementa l'expressió d'eritropoetina en el ronyó xenotrasplantat. No obstant, aquest cas concret no suposa un problema clínic en el xenotrasplantament de ronyó a humans, ja que pot substituir-se per eritropoetina recombinant humana. Un altre cas menys impactant, però igual d'important, és el cas del xenotrasplantament de fetge de babuí al ésser

humà. Van aparèixer valors de proteïnes totals, albúmina, colesterol i àcid úric disminuïts significativament, fins assolir els nivells del perfil habitual dels babuïns. Aleshores, què passaria amb el fetge d'una espècie més allunyada de l'home en l'escala filogenètica, com és el cas del porc, si es practica el xenoïmplant?.

C. Com ha de ser el donant

Aquell animal que resulti idoni a l'hora de realitzar un xenotrasplantament seria de forma més lògica el primat no humà, ja que de forma general les espècies que formen part d'un mateix orde zoològic no presenten anticossos formats entre sí, i no existeix per aquest motiu un rebuig hiperagut al trasplantar un òrgan al ésser humà.

Els primats no humans es tenen també en consideració tant per les seves similituds anatòmiques com per les funcionals que comparteixen amb l'home i descartaríem per tant, tots aquells animals on la separació entre aquest (espècie donant) i el receptor (home) dins de l'escala filogenètica resulti major, ja que seria en aquests casos, on la probabilitat de que existeixin anticossos formats, i per tant el rebuig hiperagut sigui major.

Però com s'ha comentat anteriorment en l'apartat "ASPECTES GENERALS DEL XENOTRASPLANTAMENT", l'ús de primats comporta moltes dificultats (tot i la seva proximitat filogenètica reduint significativament els problemes de rebuig), ja que es reproduïxen lent i ineficaçment en captivitat, alguns es troben en perill d'extinció i a més a més poden transmetre infeccions greus als humans. Per aquest motiu, es planteja un problema important de caire biològic i també ètic. Però la raó principal per la qual es rebutja el primat no humà com a donant d'òrgans als primats humans és per una raó ètica, i es que aquests animals presenten una gran relació evolutiva amb nosaltres, compartint certes capacitats emocionals i cognitives, incloent la capacitat de la seva pròpia consciència.

Així doncs, com que els primats no humans presenten un ventall ampli de raons que els incapaciten com a donants d'òrgans, els científics centren la seva atenció en el porc. El porc (i en particular el porc nan, de grandària molt més similar a l'espècie humana) és per tant, aquell animal que respon i compleix molts dels requisits necessaris com animal amb un ampli potencial com donant d'òrgans. Es tracta d'un animal que pertany a una espècie relativament baixa en l'arbre filogenètic; tot i que comparteix amb nosaltres diverses similituds anatòmiques i fisiològiques i a més a més es utilitza habitualment com font d'alimentació per l'home, es reproduïx en camades nombroses, és fàcil d'alimentar i creix ràpidament.

S'han de tenir en compte però, una sèrie de consideracions que s'han de complir amb els animals modificats genèticament pel xenotrasplantament (transgènics). Han de complir les condicions màximes de benestar en quan a la producció i la cria d'aquests, minimitzar al màxim qualsevol patiment i dolor; i en última instància s'ha de considerar si és ètic modificar el genoma dels animals (introducció d'un gen humà en el genoma del porc, produint una proteïna reguladora complementària que reduirà la resposta immunològica del receptor).

En la taula 1 que es mostra a continuació, ens fa una comparació amb els avantatges i inconvenients tant dels primats no humans com dels porcs, com espècies donants d'òrgans a l'ésser humà.

Taula 1. Comparació dels primats no humans i els porcs com donants d'òrgans			
Primats no humans		Porcs	
Avantatges	Inconvenients	Avantatges	Inconvenients
Immunològicament més relacionats amb l'home.	Camades úniques i creixement lent.	Camades nombroses i creixement ràpid.	Immunològicament més distant a l'home.
Fisiologia i anatomia similar a l'home.	Falta d'experiència amb la cria en captivitat.	Experiència cria en granja.	Fisiologia i anatomia menys semblant a l'home.
	Espècies en perill d'extinció.	Menys problemes ètico-morals.	
	Malalties semblants als humans.		
	Raons ètico-morals.		

D. Pacient ideal

Existeix un interessant debat, sobre quin tipus de pacient hauria de ser inclòs inicialment en un assaig clínic de xenotrasplantament. Haurien de ser pacients renals en els que es pot utilitzar una alternativa com la diàlisi? Haurien de ser pacients cardíacs, donat que el cor és l'òrgan que presenta menys complexitat funcional i endocrina? En aquest cas, haurien de ser pacients, els quals presentessin contraindicacions al al·lotrasplantament ja que presenten alguna patologia associada o una edat avançada? O bé, haurien de ser pacients candidats al al·lotrasplantament?.

També, hem de fer esmena, que hi ha un punt que no hauríem de deixar de mencionar, ja que el xenotrasplantament obrirà un gran debat sobre el concepte de la modificació substancial de l'esser humà, quan una part del seu cos es substituïda per la d'un animal d'una altre espècie. Per alguns, això pot constituir una "contaminació" de l'esser humà en sí, i dubten de l'acceptació social d'aquests "essers humans" per part de la resta que pot ser, no senten la necessitat d'un òrgan per seguir vivint.

E. Tècnica quirúrgica

La tècnica quirúrgica per a la realització del xenotrasplantament està àmpliament desenvolupada. No obstant, per a que aquests puguin arribar a ser una realitat clínica, s'hauran de superar les altres tres barreres que existeixen en l'actualitat:

- Barrera immunològica: esta superat el xenorebuig?
- Barrera fisiològica: poden els òrgans porcins assumir les funcions dels òrgans humans?
- Xenozoonosi: quin és el risc real de transmissió d'infeccions interespecíes, actuant l'òrgan porcí trasplantat com a vector de transmissió?

5.ASPECTES SALUT PÚBLICA

A. Xenozoonosi

A partir del xenotrasplantament existeix la possibilitat de que microorganismes presents en les espècies animals donants d'òrgans puguin infectar al receptor, l'ésser humà. Aquestes infeccions que es poden transmetre de manera inadvertida dels animals a l'home a partir del xenoimplant, rebent el nom de *xenosí* o *xenozoonosi*.

Els risc de les xenozoonosi, no sols suposa una amenaça per les persones receptores, sinó que també podria causar problemes molt seriosos en la salut pública, ja que en el pitjor dels casos, podrien transmetre's a altres humans i provocar greus pandèmies.

B. Mecanismes de xenozoonosi

Les xenozoonosi es poden produir per varies circumstàncies:

- Transmissió d'organismes patògens per ambdues espècies.
- Transmissió d'organismes específics del porc però molt semblants a algun patògens humà i que un cop introduït pot tenir receptors que permetin la seva virulència.
- Transmissió d'organismes que l'espècie humana és resistent, però degut a l'estat d'immunosupressió del xenotrasplantament, puguin convertir-se en patògens.
- Transmissió de patògens específics del porc que tot i no provocar malaltia en l'home, siguin capaços de destruir el xenoimplant.
- Recombinació d'infeccions duals o entre virus aportats pel porc i existents en la persona receptora, augmentant la virulència o amb aparició de patologia nova desconeguda.
- Transmissió de prions, essent perilloses degudes al seu llarg període d'incubació i poden ser transmeses a altres individus.

C. Transmissió de malalties xenozoonòtiques

L'èxit del xenotrasplantament radica en aconseguir un balanç entre el tractament immunosupressor i els risc de patir infeccions oportunistes, ja siguin de caràcter zoonòtic o humà. Dades experimentals suggereixen que la immunoteràpia necessària per a la realització d'un xenotrasplantament ha de ser més potent que en el cas d'un al·lotrasplantament, la qual cosa sembla ser lògica, pel simple fet de que el risc d'infeccions oportunistes en els receptors d'un xenoimplant és major que en d'un trasplantament d'un òrgan de la mateixa espècie.

Les malalties transmeses a partir del xenoimplant les podem classificar segons l'organisme patògen que les produeix.

i. Infeccions bacterianes

Es poden desenvolupar infeccions degudes a bacteries presents en el receptor i que són les típiques que apareixen en l'al·lotrasplantament i també infeccions per bacteries transmeses des del porc a través del xenoimplant, essent en la majoria dels casos, patògens comuns en ambdues espècies.

En els receptors del xenotrasplantament cardíac en específic, són freqüents les infeccions pneumocòcciques per bacils gram negatius, durant el primer mes i posteriorment per *S. pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. En el cas del pulmó, les infeccions bacterianes més freqüents són les del propi òrgan, on s'observa *Pseudomona aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*; d'aquí a que sigui precis el coneixement de l'ecologia microbiana de les vies respiratòries del porc donant per plantejar-se teràpies profilàctiques eficaces. Finalment es coneix la infecció d'humans que tenen trasplantades vàlvules cardíques porcines per micobactèries porcines del complex *M. fortuitum*.

ii. Infeccions parasitàries

La presència de paràsits es deu fonamentalment a la infecció dels òrgans porcins en primera instància i en segona, la possibilitat a la disseminació hematògena.

Toxoplasma gondii pot romandre en forma de quist en les fibres musculars de l'òrgan trasplantat i pot reactivar-se degut a la immunosupressió a la que està sotmès el receptor. També són possible les localitzacions hepàtiques, pulmonars i cardíques de *Schistosoma* i *Trichinella spiralis*. *Pneumocystis carinii* i *Cryptosporidium parvum* són patògens freqüents en el porc i poden provocar infeccions greus en individus immunosuprimits.

iii. Infeccions fúngiques

Excepte els dermatòfits, que són transmesos pel porc, les infeccions fúngiques no es consideren com xeno-zoonosi ja que la seva transmissió a l'home per part dels animals no ha estat demostrada. Els principals fongs patògens en els receptors d'òrgans sòlids són *Candida spp.* i *Cryptococcus neoformans*.

iv. Infeccions virals

Abans de tot, hem de distingir aquelles infeccions que són pròpies del receptor i que després del trasplantament es reactiven i les que són pròpies del donant i que poden transmetre's al receptor.

El primer gran grup d'infeccions per virus que ens desenvolupen en el xenotrasplantament són aquelles que deriven de la reactivació de virus humans i que tenen el seu origen en la flora viral endògena del receptor, cursant de forma latent en el teixit infectat. Aquests agents infecciosos poden activar-se degut a les condicions d'immunosupressió del pacient per evitar el rebuig del xenoimplant. Aquestes infeccions també són conegudes pel que fa al allotrasplantament. Els patògens més importants que es coneixen en aquest context són els herpes virus (CMV, virus d'Epstein-Barr, herpes virus simple I i II, virus de la varicel·la-zoster), els virus de l'hepatitis B i C i el VIH. Per tant abans de realitzar el xenotrasplantament, s'hauran de realitzar estudis de pretrasplantament serològics i immunològics per detectar possibles virus patògens.

Pel que fa a les infeccions virals que poden ser transmeses pel xenoimplant de porc, existeixen dos tipus d'infeccions que potencialment es poden transferir:

- **Infeccions vehiculades per gèrmens específics porcins**

Avui en dia, el desenvolupament biotecnològic en l'àrea de producció porcina, proporciona i assegura el naixement de porcs completament lliures de patògens específics (condicions SPF, *Specific Pathogen Free*), fet que ha solucionat el problema de la transmissió de zoonosis. Per això, és necessari disposar d'instal·lacions de bioseguretat (grau P3) i tenir experiència en tècniques d'obtenció de garrins per histerectomia i nutrició artificial. No obstant, tot i prendre les mesures comentades anteriorment, s'han descrit molts virus del porc que poden provocar malalties zoonòtiques en humans.

- **Retrovirus porcins (utilitzen l'òrgan porcí com a vector)**

En 1997 es va demostrar *in vitro* que retrovirus endògens porcins, incorporats durant milions d'anys en el genoma porcí, podien ser transferits en limfòcits humans mantinguts en cultius cel·lulars. Totes les espècies vives, posseeixen retrovirus en el seu genoma, anomenats en el cas del porc retrovirus porcins o PoERV. Aquests són el resultat de la infecció per retrovirus de cèl·lules germinals del porc, de manera que entren a formar part del codi genètic i d'aquesta manera seran transmesos d'una generació a una altra. Aquest fet va potenciar la investigació en la virologia porcina, i fins el moment s'han descrit quatre tipus de retrovirus porcins; afavorint a més a més que els protocols d'investigació en el camp del xenotrasplantament s'enriquissin amb les mesures de bioseguretat per prevenir els riscs de xeno-zoonosi en els assaigs preclínic.

Tot i aquests resultats esperançadors en el camp de la virologia, el major temor que existeix referit als retrovirus endògens porcins és el que després d'un xenotrasplantament, els PoERV puguin infectar als receptors, fer-se patògens per ells i disseminar-se a altres congèneres, o que aquests puguin adaptar-se en el receptor o recombinar-se amb altres virus i produir retrovirus més virulents.

v. Prions

Es coneguda la transmissió de prions entre espècies. La regió codificant del gen de la proteïna priònica porcina ha estat seqüenciada per PCR, presentant una similitud del 88% amb la seqüència d'aminoàcids de prions d'altres espècies de mamífers. En l'home s'ha observat la transmissió de prions després d'un al·lotrasplantament. Actualment es coneix que perquè els prions es puguin transmetre és necessari la ingestió o injecció directa de material contaminat; per tant, el pacient receptor del xenotrasplantament seria l'únic infectat per la malaltia priònica.

D. Prevenició de les xeno-zoonosi

Avui en dia les recomanacions per la prevenició de les xeno-zoonosi es basen en l'experiència de l'al·lotrasplantament i en el coneixement de potencials patògens de l'espècie donant.

És obvi, que unes de les principals eines per prevenir les xeno-zoonosi sigui prevenir les infeccions en l'animal donant. Aquesta prevenició la podem fer a partir dels punts següents:

- Utilitzar exclusivament animals nascuts en captivitat a partir d'unes condicions asèptiques i a través d'una histerectomia.
- Criar aquests animals donants d'òrgans en instal·lacions que compleixin de manera rigorosa les recomanacions per la manipulació d'animals de laboratori, incloent vacunes i revisions veterinàries.
- Criança en instal·lacions tancades que permeten mantenir una atmosfera lliure de gèrmens i que permet limitar l'exposició a la flora microbiana. Inclou doncs, evitar la introducció d'animals nous o contactes no regulats amb altres espècies. Per tot això és necessita un aïllament geogràfic, l'ús d'aire filtrat, una cura minuciosa en la seva alimentació i un pla de control de plagues.
- Realitzar exàmens exhaustius de salut animal.
- Evitar en la mesura que sigui possible l'aplicació de antimicrobians, ja que podrien permetre la transmissió de bacteries multiresistents.
- Realitzar periòdicament estudis microbiològics per excloure la presència d'infeccions potencialment transmissibles pel receptor.

No obstant, també podem prevenir les xenofoonosi coneixen la situació clínica, microbiològica i immunitària del receptor del xenotrasplantament, ja que aquests aspectes poden influir posteriorment en el desenvolupament d'infeccions. Per aquest motiu, existeix un protocol que permet obtenir aquestes dades:

- Condicions patològiques intrínseques del pacient: com diabetis mellitus, hepatitis B, insuficiència renal, etc...
- Infeccions prèvies o latents en el receptor: bacteries gram negatiu, citomegalovirus, etc...
- Administració d'antibioteràpia o teràpia immunosupressora.

Tots aquests punts, són factors de risc per l'aparició d'infeccions agudes post-trasplantament.

Com en el cas de l'al·lotrasplantament, existeixen tractaments preventius i curatius que es realitzen abans i després del xenotrasplantament, per tal de prevenir possibles infeccions.

6.ASPECTES ÈTICO-SOCIALS

L'aprovació de lleis en els diferents països que regulen el xenotrasplantament són mesures que permeten controlar-ho però hi ha factors com ara l'educació, l'estatus socio-econòmic, la cultura i la religió que influeixen en la seva acceptació.

La discussió ètica sobre utilitzar els animals com a fonts d'òrgans i teixits trasplantables implica qüestions molt importants sobre el que viola el respecte a la dignitat humana i el que vulnera el benestar animal.

A. Respecte a la dignitat humana

Un dels aspectes clau a tenir en compte és que el xenotrasplantament requereix creuar la barrera entre espècies, la barreja de teixits humans amb animals. A moltes persones els inquieta i incomoda el fet de posar òrgans o teixits d'animals dins de l'ésser humà, especialment en el cas d'òrgans sencers. Molts dels que s'oposen, esmenten la religió com a raó per la qual els hi preocupa creuar la barrera inter-espècie; com es veurà en apartats posteriors, aquest raonament no està recolzat per les religions majoritàries. La modificació genètica des de l'origen incloent gens humans en els animals també s'ha vist com a una forma de difuminar aquesta barrera entre espècies.

També és cert que l'opinió de les persones és subjectiva i pot variar en funció de si una persona a qui es senten unides necessita un trasplantament. Aquells que veiessin en el xenotrasplantament una teràpia potencial per a ells o les persones que s'estimen, recolzarien amb més facilitat aquesta tecnologia.

La identitat del pacient receptor també pot veure's afectada pel fet de rebre un òrgan d'un animal produint-li un estrès psicològic. Tot i que no s'ha pogut investigar molt en els pacients que han rebut un xenotrasplantament, està comprovat que aquest problema existeix fins i tot en els al·lotrasplantaments i ja hi ha teràpies de suport per aquesta mena d'estrès. Per tant, és fàcil suposar que els receptors de xenoinjerts també s'enfrontaran a aquest problema i requeriran un suport semblant. La *International Xenotransplantation Association* adverteix que pot suposar un risc per al receptor que ha de ser valorat individualment i s'ha de donar una teràpia de suport ja abans de realitzar el xenotrasplantament.

Per altra banda, la relació entre el receptor i el donant de l'òrgan en el xenotrasplantament no és la mateixa que en el cas dels al·lotrasplantaments. Es perd l'essència de l'acte de "donar" ja que l'animal no dona l'òrgan sinó que directament és criat i modificat amb aquesta finalitat. Per això hi ha qui opina que anomenar donant a l'animal que proporciona l'òrgan és incorrecte i que més aviat s'hauria de parlar d'animals com a font d'òrgans.

B. Respecte al Benestar animal

Existeixen arguments a favor i en contra de considerar moral el fet de sacrificar animals amb la finalitat d'utilitzar els seus òrgans i teixits per a realitzar teràpies mèdiques pels humans. Hi ha tres punts a tenir en compte: l'especisme, l'ús d'animals com a propietat dels humans i la modificació genètica.

El psicòleg *Richard D. Ryder* va definir al 1970 el terme d'especisme per a referir-se a la discriminació moral basada en la diferència d'espècie animal, en analogia al racisme o el sexisme entre els humans. Aquesta discriminació pressuposa que els interessos d'un individu són de menor o major importància pel fet de pertànyer a una espècie determinada. Excepte en la cultura jainista, en la majoria de cultures aquesta discriminació està molt arrelada i es basa en l'antropocentrisme moral, és a dir, la infravaloració de les espècies no humanes.

A aquest respecte, el *Gene Technology Ethics Committee* es va pronunciar de la següent manera: el valor moral de l'entitat d'origen animal que s'utilitza per proporcionar òrgans o cèl·lules per a trasplantar és real i no pot ser ignorada però aquest fet no prohibeix el seu ús amb aquesta finalitat. Les necessitats i la situació, incloent l'estat de consciència, dels animals han de tenir-se en compte, però no impedeixen el seu ús per al xenotrasplantament de forma correcta més del que ho impedeixen pel consum convencional.

Pel que fa a l'ús d'animals com a propietat dels humans, no és únic del xenotrasplantament i la majoria de societats accepten la cria i reproducció d'animals per l'ús humà. Tot i això, les Associacions pel Benestar animal consideren que hi ha factors que influeixen especialment en el cas de l'experimentació mèdica amb animals que fan més complexa la situació.

Finalment, cal dir que la modificació genètica no és un prerequisite indispensable en el xenotrasplantament. De totes formes, els investigadors opinen que els problemes de rebuig immunològic i altres problemes de concordança funcional es poden superar mitjançant la modificació genètica dels animals. Aquesta modificació genètica consisteix en insertar gens humans concrets en el genoma animal per assemblar més el seu òrgan o teixit a un d'humà. Per a això es requereixen procediments dolorosos i estressants pels animals, com per exemple tractaments hormonals o cirurgies per a transferència d'embrions. Per tant, moltes persones opinen que es tracta d'un procés més nociu pels animals que la cria i reproducció convencional.

C. Les religions davant el xenotrasplantament

És molt important doncs, conèixer la postura de les diferents religions davant el xenotrasplantament, sobretot en la situació actual, en que la diversitat de religions dins de la mateixa societat és tan gran. Així mateix, és molt important també conèixer els rituals funeraris de cada religió i facilitar el seu compliment.

i. Catolicisme

Ja al 1956, durant un discurs a l'Associació italiana de donants de còrnia, clínics oculistes i metges forenses, el Papa Pius XII es va preguntar sobre la licitud del xenotrasplantament en comentar la possibilitat científica, que aleshores s'entreveia, de trasplantar còrnies d'animals a l'home. La seva resposta encara té pes avui dia i va ser la següent. Va afirmar que en principi, la licitud d'un xenotrasplantament exigeix per una banda que l'òrgan trasplantat no menyscabi la integritat de la identitat psicològica o genètica de la persona que el rep; i per altra banda, també exigeix que existeixi la comprovada possibilitat biològica de realitzar amb èxit el trasplantament en sí sense exposar al receptor a un risc excessiu.

L'Església catòlica diu també que expressa l'esperança de que la investigació científica i tecnològica en el camps dels trasplantaments, gràcies a la feina de moltes persones generoses i qualificades, segueixi progressant i s'estengui també a l'experimentació de noves teràpies alternatives al trasplantaments d'òrgans, com les invencions recents a l'àrea de les pròtesis. Tot i això, diu que sempre s'hauran d'evitar els mètodes que no respectin la dignitat i el valor de la persona.

Segons l'Acadèmia Pontifica, davant dels problemes relacionats a cada intervenció de trasplantament, cal afrontar prèviament tres qüestions lligades específicament als xenotrasplantaments:

- 1) Si és acceptable que l'home intervingui sobre la creació: aquí es planteja ja licitud de l'home a intervenir sobre la creació de Déu i inclús modificar-la en alguns aspectes. Basant-se en el relat de la Creació, s'interpreta que Déu va establir una jerarquia entre les diferents criatures en crear-les en un ordre en concret i que l'home, fet a imatge i semblança d'Ell es posat al centre i com a culminació de la Creació perquè tot el que existeix està destinat a ell i perquè té la responsabilitat de col·laborar amb Déu a conduir la Creació a la perfecció final. Segons Juan Pau II en l'encíclica "Laborem exercens", l'home és a semblança de Déu, entre d'altres coses, per el manament rebut de Déu de sotmetre i dominar la terra. Així doncs, es reafirma el dret i deure de l'home, segons el manament diví i mai en contra de l'ordre natural establert per Déu, d'actuar sobre la Creació, serint-se també de les altres criatures per assolir el fi últim que seria la glòria de Déu i la plena realització del seu Regne. I l'home vivent és aquesta glòria, segons san Ireneu, per tant és acceptable que l'home intervingui sobre la creació.
- 2) Si és èticament acceptable l'ús d'animals per a millorar la supervivència i el benestar de l'home: els animals tenen el seu propi valor, que l'home té el deure de reconèixer i respectar. Tot i així, Déu els ha posat al servei de l'home per a que pugui, inclús a través d'ells, assolir el seu desenvolupament integral. Limitant-se al progrés científic i tecnològic en el camp biomèdic, el servei dels animals a l'home troba una aplicació del tot nova en el xenotrasplantament, que no es contradiu amb l'ordre de la creació, ja que les dimensions de racionalitat i espiritualitat posen a l'home al centre de l'univers per a que utilitzi els recursos presents, entre ells els animals, de forma sabia i intel·ligent, en la recerca de l'autèntica promoció de cada ser. Hi ha dos punts de vista

que l'Església no comparteix, el primer seria que l'ús d'animals no és més que un especisme o tirania de l'home davant dels animals, ja que aquests tenen una dignitat equivalent a la de l'home i el segons contraposat seria que l'home pot utilitzar lliurement els animals, en base als seus propis desitjos i sense cap limitació ètica. La posició de l'Església respecte a aquest tema és que les persones tenen una dignitat única i superior, però que han de respondre davant de Déu de la forma en que tracten als animals. Per tant, el sacrifici d'animals pot ser justificat, però només si és necessari per assolir un bé rellevant per l'home, que seria el cas del xenotrasplantament, inclús si cal prèvia experimentació o modificació genètica dels animals donants.

Considera que és una exigència ètica que en utilitzar animals se'ls hi eviti patiments innecessaris, respectar criteris de veritable necessitat i raonabilitat, evitar la modificació genètica no controlable que pugui alterar de forma significativa la biodiversitat i l'equilibri entre espècies en al món animal.

Des del punt de vista teològic moral, no és rellevant la qüestió de la utilització de les diferents espècies animals (primats no humans vers no primats) sempre i quan quedi oberta l'avaluació de les diverses sensibilitats de cada espècie.

En la teologia catòlica no existeixen consideracions d'ordre religiós-ritual referents al trasplantament a l'home d'òrgans o teixits de qualsevol animal.

En relació a la acceptabilitat de l'ús d'òrgans de provinença animal, afirma que un cop establert que la identitat personal no és alterada pel xenotrasplantament i haver verificat que totes les exigències ètiques són respectades, el problema es redueix a només un aspecte cultural i psicològic i per tant, la desconfiança inicial podria ser superada.

- 3) El impacte eventual, objectiu o subjectiu, que un òrgan o teixit d'origen animal pugui tenir en la identitat del subjecte humà que el rep: la identitat personal constitueix un bé de la persona i és una qualitat intrínseca al propi ser, segons l'Església. Així doncs, considera que el implant d'òrgans estranys al cos de l'home troba un límit ètic en el grau de modificabilitat que eventualment comporta per a la persona que els rep. No tots els òrgans del cos humà tenen el mateix grau d'expressió irrepetible de la identitat de la persona: n'hi ha que fan referència a la seva funció específica i n'hi ha que uneixen una funció específica forta a una de personal i simbòlica, que depèn de la subjectivitat de l'individu; altres òrgans, com l'encèfal o les gònades, posseeixen una relació inseparable, degut a la seva pròpia funció, amb la identitat personal del subjecte, independentment de la seva valència simbòlica. Per tant, conclou que mai es podria trasplantar l'encèfal o les gònades de forma lícita, però que els òrgans considerats com a només funcionals i aquells amb major valència personal, hauran de ser avaluats, cas per cas, en funció de la càrrega simbòlica que assoleixen en la persona, abans de realitzar un xenotrasplantament.

ii. Hinduisme

Segons la doctrina del Hinduisme, està permès el xenotrasplantament, sempre i quan el donant no sigui una vaca, animal venerat i sagrat per a aquesta religió. És més, es diu que el primer xenotrasplantament es va realitzar al segle XII a.C per el déu Shiba, qui va trasplantar el cap d'un elefant en el cos d'un nen, creant d'aquesta manera a Ganesha, déu de la sabiduria.

iii. Islam

El cas del Islam té una complicació afegida i és que la prohibició de menjar carn de porc, de vegades, pot ser extrapolada al xenotrasplantament. En principi, segons la documentació del Consell d'Europa, la doctrina islàmica considera que aquesta norma es troba per sota de la preservació de la vida humana, a més a més, consideren que els trasplantaments no són equiparables al menjar. Tot i això, certes comunitats islàmiques s'hi oposen.

El Dr Shabbir Ahmed, Imam de la mesquita del rei Abdul Aziz, suggereix que per aquest motiu, es dirigeixi l'atenció cap a la recerca d'algun altre animal compatible amb el sistema humà que no sigui de porc per evitar la incertesa i la controvèrsia. Segons la seva opinió, el xenotrasplantament de porc a humà només hauria d'estar permès segons la llei islàmica si es compleixen les següents condicions:

1. No hi ha cap animal alternatiu al porc de categoria 1 (animals que es permeten menjar segons la llei islàmica) o no hi ha cap òrgan humà disponible.
2. Si els metges certifiquen que el pacient morirà si no li és trasplantat aquell òrgan al moment.
3. Ha d'haver-hi una possibilitat molt alta de salvar-li la vida; cal que com a mínim hi hagi un 75% de possibilitats de que li salvi la vida.
4. Si s'assegura que no hi haurà degeneració moral, mental, psicològica o física en un futur deguda al xenoinjert.

iv. Judaisme

Segons el rabí Dr Shimon Cowen, Director del Institut per al Judaisme i la Civilització de Melbourne, diu que les lleis de Noé ensenya que els animals han de ser elevats material i espiritualment a través de la seva incorporació al servei diví dels éssers humans. D'aquesta forma es permetria l'ús de l'experimentació amb animals, inclòs el porc, per al benefici dels humans, sempre que es minimitzi el sofriment dels animals.

En el cas concret del xenotrasplantament es va pronunciar dient que no hi veia cap objecció sempre que es prenguin precaucions, incloent la minimització de la crueltat vers els animals.

v. Budisme

El Budisme no s'ha pronunciat gaire a aquest respecte ja que ho considera com a una opció personal.

D. Recursos

L'assignació de recursos, sobretot econòmics. Per a donar un suport econòmic cal que hi hagi una justificació en quant als beneficis, no només econòmics, obtinguts amb la investigació, que haurien de ser comparats amb els obtinguts de les alternatives al xenotrasplantament.

Hi ha opinions que creuen que seria més aconsellable destinar els recursos a millorar els al·lotrasplantaments i el benestar dels pacients o investigar en tècniques alternatives, que no pas destinar-los a investigar en el camp del xenotrasplantament. Però també es cert que el xenotrasplantament suposaria una solució a la manca d'òrgans i la millora del benestar per a aquelles persones que necessitessin un trasplantament, ja que es podria planificar el trasplantament a la llarga i no caldria esperar un donant humà.

Una tercera opció proposaria posposar la discussió sobre la destinació de recursos al xenotrasplantament fins que aquest no demostrés poder ser una realitat.

7. ASPECTES CIENTÍFICS

a. Bases moleculars del xenotrasplantament

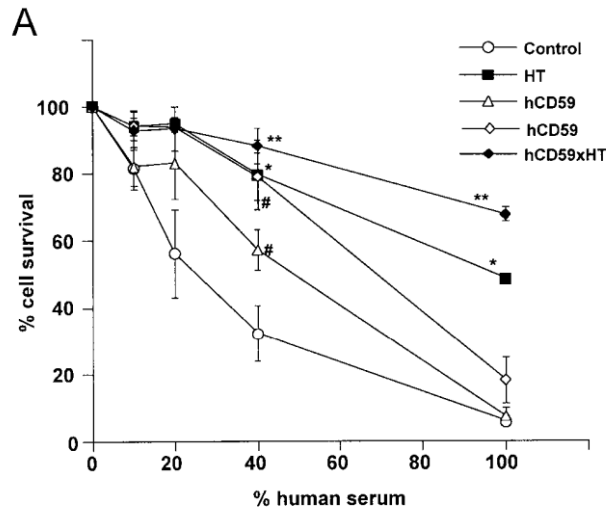
Els objectius a nivell molecular són els següents:

- Caracterització del rebuig xenogenètic:
 - Caracterització molecular mitjançant la clonació de gens que codifiquen per proteïnes porcines de superfície (CD), estudi de la seva estructura i en especial, de la seva interacció amb molècules humanes.
 - Caracterització de carbohidrats que s'expressen en cèl·lules porcines i que són reconeguts pels anticossos i altres receptors humans amb la intenció d'avaluar la seva contribució al rebuig.
 - Estudiar els esdeveniments a nivell cel·lular com ara la expressió de molècules, la seva regulació i la seva funcionalitat.
- Desenvolupar estratègies per a prevenir el rebuig:
 - Assajar estratègies de bloqueig o sobreexpressió per a determinar les vies d'interès biològic en estudis cel·lulars.
 - Desenvolupament de models preclínic de xenotrasplantament per tal d'avaluar les estratègies dirigides a inhibir el rebuig.

La producció de porcs transgènics és una eina molt important, tant per investigar i conèixer la funció dels diferents gens, com per intentar evitar el rebuig immunològic.

Aquesta tècnica ha permès superar el rebuig hiperagut per mitjà de la inserció de gens que bloquegen o amplifiquen la funció de diverses proteïnes en les cèl·lules dels porcs transgènics. Un exemple serien els porcs transgènics per h-CD59; s'ha observat que la funció de les proteïnes reguladores del Complement, com ara CD59, està altament restringida per l'espècie. El CD59 humà (hCD59) inhibeix la formació del MAC (C5b-9), que és un complex perforant que provoca la lisi de la cèl·lula estranya, i per tant protegeix la cèl·lula de la lisi mediada pel sèrum humà. Les cèl·lules dels porcs transgènics per h-CD59 contenen unes 15 o 20 còpies de H2Kb-h-CD59 i per tant, mostren resistència a la lisi pel sèrum humà. El mateix es va fer per h-DAF (*Complement decay-accelerating factor*), també conegut com a CD55, una glicoproteïna de membrana codificada pel gen humà CD55 que regula el Sistema del Complement a la superfície de la cèl·lula bloquejant la formació del complex d'atac del Complement. I també per h-MCP (*human membrane cofactor protein*), també conegut com a CD46, i que és també una proteïna de membrana de tipus I, codificada pel gen humà CD46 i que inhibeix el receptor del Complement. De la mateixa manera, també es van establir dues línies de porcs transgènics per HT (H-transferasa), responsable de reduir l'antigen Gal (α galactosil), i per tant el rebuig, per competició amb l'extrem α 1,3-GT d'una molècula de membrana, afegint una fucosa terminal en comptes de l' α galactosil. Una de les línies tenia 10 còpies del gen CMV-HT i 10 més del gen H2Kb-HT, mentre que l'altra línia, integrava només una còpia de cada gen. Aquestes

línies HT transgèniques es van creuar amb els porcs transgènics per a h-CD59, donant lloc a dobles transgènics. Es va veure que les cèl·lules endotelials aïllades dels porcs dobles transgènics mostraven una major resistència a la lisi per sèrum humà, en comparació a les dels porcs control o transgènics simples, com es mostra a la imatge següent:



També es pot bloquejar l'expressió de la proteïna CD86 a les cèl·lules porcines, que és la que reconeixen les cèl·lules Natural Killers per lisar-les, de manera que se les protegeix d'una part del rebuig humoral agut.

Per altra banda, es pot estudiar la interacció i l'afinitat de proteïnes de diverses espècies, com serien porc i humà, per mitjà de la ressonància del plasmó superficial, que mesura les interaccions biomoleculares a temps real en un entorn lliure de mercatgesa través de la mesura de l'índex de refracció. Algunes molècules s'immobilitzen a la superfície del sensor, mentre que d'altres passen lliures en solució sobre aquesta superfície a diverses concentracions. D'aquesta forma es pot mesurar l'afinitat entre proteïnes humanes i de porcs transgènics.

i. Creació d'animals transgènics

El terme transgènic significa incloure un gen estrany en un organisme. Hi ha dues tècniques per a modificar el genoma d'un animal introduint-hi gens:

- Transgènics convencionals, que s'aconsegueixen per mitjà de la transgènesi additiva.
- Transgènics *knock-out* o *knock-in*, que s'obtenen per mitjà de la transgènesi substitutiva.

Transgènesi additiva

S'injecten múltiples còpies d'un fragment de DNA al pronucli masculí d'un embrió en estadi d'una sola cèl·lula, abans que els dos pronuclis es fusionin. Aquest ADN que s'injecta s'anomena transgen. Es pot posar dins de la cèl·lula embrionària per mitjà de microinjecció o bé per infecció mitjançant un *Lentivirus* que inclogui el transgen. El transgen inclou dues parts:

- Un gen, un fragment determinat de DNA clonat o un minigen (un gen del qual s'han eliminat els introns) que s'expressarà *de novo* en un teixit on mai s'havia expressat, o bé es sobreexpressarà en el teixit on s'expressa normalment. Pel contrari, si el que interessa és disminuir l'expressió d'un gen, el que se'n diu *knock-down*, s'insertarà un gen en antisentit o bé un fragment de DNA d'interferència (suprimeix l'expressió de gens específics).
- Un promotor que en controlarà tant en quin o quins teixits, com la quantitat o les situacions en que s'expressarà.

En fusionar-se els pronuclis femení i masculí és possible que incloguin al genoma del nou individu un o més dels fragments injectats. Aquests embrions es transfereixen a una mare receptora, que és la que durà a terme la gestació. En néixer, només alguns d'aquests individus hauran integrat el transgen i es detectarà amb una PCR (reacció en cadena de la polimerasa) a aquells que siguin transgènics per mitjà de la tècnica de *Southern Blott*.

Les limitacions de la transgènesi additiva són que el transgen s'integra a l'atzar, variant el nivell d'expressió, i que no es pot suprimir totalment l'expressió d'un gen, només fins al 80%.

Transgènesi substitutiva

Consisteix en fer una recombinació homòloga del DNA de la cèl·lula mare amb el gen d'interès que es troba ja en un vector. Aquestes cèl·lules mare modificada s'injecten en un embrió, que les acceptarà. Aleshores, aquest embrió estarà format per cèl·lules no modificades (les pròpies de l'embrió) i cèl·lules modificades. Els individus que naixeran, seran individus quimera, el que vol dir que tindran cèl·lules modificades genèticament i altres de normals. Un cop en aquest punt, es farà aparellar els individus quimera amb individus homozigots, esperant que algunes de les cèl·lules modificades passin a la línia germinal. Aquesta segona descendència inclourà individus que tinguin el transgen a la línia germinal, i per tant, una còpia a totes les cèl·lules del transgen.

Per mitjà d'aquesta tècnica es poden crear animals:

- *Knock-out*: s'inactiva un gen perquè s'ha insertat un fragment de DNA entre mig que impedeix la correcta codificació.
- *Knock-in*: s'ha introduït una o més còpies d'un gen puntual que s'expressarà *de novo* o augmentarà la seva expressió.

Aquesta tècnica permet, a diferència de la transgènesi additiva, inactivar totalment un gen o bé incloure el nombre de còpies desitjat i a la posició escollida.

B. Línies d'investigació

Els investigadors estan treballant en la ciència del trasplantament d'animal a humà pas a pas. Comencen amb estudis laboratorials amb cèl·lules i teixits per trobar i resoldre els problemes

inicials. Seguidament, realitzen estudis en petits animals, com serien rates, conills o ratolins, per tal de posar a prova els possibles procediments. Aquest mateix procés és el que es duu a terme en altres línies de recerca mèdica, tals com l'oncologia o el desenvolupament de nous fàrmacs. Si aquests primers estudis tenen èxit es necessita una investigació més a exhaustiva que inclogui:

- Estudis d'animal a animal: en els quals el donant i el receptor del xenoimplant són animals d'espècies diferents però el més semblants possible al tractament humà proposat, per exemple, de porc a babuí. Aquests estudis preclínic són necessaris per a assegurar que el procediment es pot dur a terme de forma segura i efectiva en animals abans de provar-ho amb humans.
- Estudis d'animals a humans: en els quals cèl·lules, teixits o òrgans d'origen animal s'utilitzen per tractaments humans en estudis clínics altament monitoritzats. Aquests estudis clínics majoritàriament consisteixen en xenotrasplantaments del porc a l'humà i només s'acceptarien si els estudis d'animal a animal mostren resultats exitosos. Els estudis clínics poden ser:
 - Terapèutics: en els quals es suposa que el pacient que hi participa obtindrà un benefici.
 - No terapèutics: en el qual l'estudi es dissenya amb l'objectiu d'aconseguir un coneixement més profund però el participant pot ser no obté cap benefici directe.

Degut als riscos potencials involucrats, només es considera acceptable aquell estudi clínic que tingui algun benefici terapèutic, pel que cal que hi hagi una perspectiva raonable de que el pacient es beneficiï del procediment. És per això, que el procés de testar nous procediments terapèutics per mitjà d'estudis clínics pot dur molts anys i bastants fases.

i. Resultats del xenotrasplantament preclínic

Xenotrasplantament de ronyó de porc a mico:

Els primers xenotrasplantaments de ronyó de porc a mico van fracassar degut a una tècnica quirúrgica incorrecta, sobretot a l'hora de fer anastomosis. Un cop superat aquest obstacle, es van trobar amb un de nou, la barrera immunològica i la resposta hiperaguda, que feia que els ronyons deixessin de funcionar sense que es detectés cap error tècnic.

Posteriorment, els avenços en la tecnologia transgènica han resolt el rebuig hiperagut amb òrgans de porcs transgènics per a proteïnes reguladores del complement (MCP, CD55, CD59, etc). En diversos estudis s'ha observat que l'esplenectomia millora la supervivència en el xenotrasplantament renal de porc a mico. Com a conseqüència de que alguns micos trasplantats amb ronyons transgènics han sobreviscut diversos mesos, s'ha pogut estudiar la seva fisiologia. *Soin et al*² van observar en 22 xenotrasplantaments renals transgènics que

² Soin B, Smith KG, Zaidi A, Cozzi E, Bradley JR, Ostlie DJ, et al. Physiological aspects of pig to primate renal xenotransplantation. 2001.

l'injectat renal en el mico era capaç de mantenir l'homeòstasi electrolítica plasmàtica, tot i que desenvolupaven una anèmia important que requeria l'aport exogen d'eritropoetina. *Cocci et al.*³, en altres ronyons transgènics de porc trasplantats en micos, van demostrar que els ronyons funcionaven de forma adient, mantenint valors normals de creatinina i equilibri àcid-base i hidroelectrolític. Tanmateix, els receptors també necessitaven aport exogen d'eritropoetina humana per a mantenir xifres normals d'hemoglobina. També existeix una tendència a la hipofosfatèmia i la hipoalbuminèmia, sense albuminúria. *Soint et al.*, en canvi, si que van observar proteïnúria però ho van atribuir al dany del implant pel rebuig, doncs estava relacionada amb una reducció de la supervivència del implant. Tot i això, cal tenir en compte que els garrins neonatals poden patir proteïnúria de forma fisiològica perquè encara tenen el sistema tubular proximal renal immadur. Aquests fets són suggestius de que la fisiologia interespècies és compatible per al control del sistema hormonal en la majoria de les funcions. En quant al xenotrasplantament clínic d'òrgans sòlids a humans, no s'ha tornat a fer cap des dels anys setanta donat que el desenvolupament de la diàlisi fa que els pacients puguin esperar un al·lotrasplantament amb bona qualitat de vida, en comptes d'exposar-se a una tècnica experimental.

Xenotrasplantament de cor de porc a mico:

Igual que el xenotrasplantament renal, el cardíac també va presentar problemes amb el rebuig hiperagut, tot i que *Kaplon et al.*⁴ van aconseguir supervivències llargues utilitzant porcs no modificats genèticament a mitjans dels anys noranta. Però no va ser fins a la superació del rebuig hiperagut amb porcs transgènics per a h-DAF que es va començar a obtenir resultats encoratjadors. Actualment sabem que existeixen llargues supervivències amb un trasplantament cardíac discordant amb òrgans h-DAF transgènics i un règim d'immunosupressió acceptable que conserven una funció cardiopulmonar acceptable. Les supervivències llargues han permès estudiar la compatibilitat fisiològica d'aquests òrgans porcins trasplantats a micos i es sap que els trasplantaments ortotòpics de cor de porc transgènic a mico funcionen correctament amb una bona fracció d'ejecció i hemodinàmica. Tot i això, s'ha observat que les vàlvules del cor porcí poden patir danys amb el temps pels diferents gradients de pressió que existeixen entre el cor d'un receptor que camina erecte en front a un cor d'un donant que camina a quatre potes.

Xenotrasplantament de fetge de porc a mico:

Donat que el fetge és un òrgan més complex que el ronyó o el cor, tant per la seva funcionalitat com per la seva sensibilitat a la isquèmia, l'experiència en el xenotrasplantament hepàtic de porc a primat no humà és molt limitada. En la majoria de xenotrasplantaments hepàtics de porc no modificat genèticament a primat no humà realitzats fins al moment, la supervivència no va superar les 12 hores. *In vitro*, s'ha descrit la incompatibilitat dels factors de coagulació porcins i de primats.

³ Cozzi E, Bhatti F, Schmoekel M, Chávez G, Smith KG, Zaidi A, et al. Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts. 2000.

⁴ Kaplon RJ, Michler RE, Xu H, Kwiatkowski PA, Edwards NM, Platt JL. Absence of hyperacute rejection in newborn pig to baboon cardiac xenografts. 1995.

En quant als fetges de porcs transgènics per a h-DAF s'ha aconseguit prevenir el rebuig hiperagut. Aquests fetges porcins sintetitzen factors de coagulació funcionalment compatibles amb el primat, proporcionant una hemostàsia normal al babuí com a mínim 8 dies. *Levy et al.*⁵, en un assaig clínic, van aconseguir mantenir amb vida a dos pacients humans amb hepatitis fulminant per mitjà d'una perfusió extra corpòria amb fetge porcí transgènic per a h-CD55 i CD59, fins que van poder ser trasplantats amb un fetge humà. Aquests resultats, conjuntament amb la demostració de la no infecció *in vivo* de retrovirus porcina en pacients en contacte amb òrgans i perfusions porcines, fa possible plantejar un assaig clínic de xenotrasplantament hepàtic en casos de fallida hepàtica fulminant com a pont fins al trasplantament definitiu; tot i que *in vitro*, s'ha demostrat que els retrovirus porcins poden afectar a cèl·lules humanes. També caldria valorar la fisiologia hepàtica a més llarg termini degut a que hi ha més de 2.000 proteïnes específiques d'espècie sintetitzades pel fetge. A continuació s'adjunta una taula amb la recopilació de l'experiència mundial del xenotrasplantament hepàtic de porc a primat:

TABLA 1. Experiencia mundial en xenotrasplante hepático de cerdo a primate

Autores, año y referencia bibliográfica	N.º de casos	Donante	Receptor	Técnica	Sobrevida	Comentario
Calne et al, 1968 ⁷⁰	7	Cerdo	Babuino	TOH	6, 6, 9, 19, 30, 36, 84 h	1 sin rechazo
Calne et al, 1970 ⁷¹	4	Cerdo	3 MR	TOH TOH	< 12 h	
Powelson et al, 1994 ⁷²	6	Cerdo	1 babuino 2 babuinos 4 MC	TOH THH THH	72, 75 h < 14 h	Perfusión
Luo et al, 1998 ⁷³	8	Cerdo	2 babuinos 6 MR	THH TOH	< 6 h	
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca ^{25,*}	10	4 control 5 hDAF	Babuino	TOH TOH	2, 3, 8, 8 h 18, 24, 24 h, 4, 8 días	C5b9 No C5b9
Makowka et al, 1994 ⁷⁴	1	1CD55+CD59 Cerdo	Paciente con hepatitis fulminante	TOH THH	26 h 30 h	No C5b9 Perfusión

TOH: trasplante ortotópico de hígado; MR: mono rhesus; MC: mono cinocéfal; THH: trasplante heterotópico de hígado. *En esta publicación sólo se incluyen datos de cuatro experimentos con hígados no modificados genéticamente y de los dos trasplantes con hígados transgénicos de mayor supervivencia (4 y 8 días).

S'estan investigant també xenotrasplantaments d'altres òrgans com per exemple el pulmó, però els resultats encara no són valorables.

ii. Resultats del xenotrasplantament clínic

El xenotrasplantament de cèl·lules neuroendocrines porcines per al Parkinson i la diabetis ja és una realitat clínica.

A l'actualitat s'estan realitzant diversos assaigs clínics en fase II amb illots pancreàtic porcins en diabètics tipus I que són efectius per al control del metabolisme de la glucosa, tot i que encara no hi ha dades sobre els resultats a llarg termini. Com s'ha comentat en l'apartat anterior, també s'han realitzat diversos assaigs clínics amb perfusió extracorpòria de fetges porcins, tant

⁵ Levy MF, Crippin J, Sutton S, Netto G, McCormack J, Curiel T, et al. Liver allotransplantation after extracorporeal hepatic support with transgenic (hCD55/hCD59) porcine livers: clinical results and lack of pig-to-human transmission of the porcine endogenous retrovirus. 2000.

transgènics com no modificats genèticament, en pacients amb fallida hepàtica fulminant o hepatopatia terminal, amb resultats pobres respecte al funcionament hepàtic.

Hi ha unanimitat entre els grups que investiguen en el xenotrasplantament d'òrgans en que les barreres immunològiques encara no s'han superat totalment. Actualment, tots els esforços s'orienten a estudiar els mecanismes del rebuig vascular agut retardat per a poder dissenyar estratègies que el previnguin amb efectivitat.

Com diu *Sir Roy Calne*⁶:

"Clinical xenotransplantation is just around the corner, but it may be a very long corner."

Però alguns autors es qüestionen si ja es podria utilitzar en situacions d'urgència com a òrgan pont fins que aparegui un donant humà. Es tractaria de casos extrems com els de pacients amb fallida hepàtica fulminant, per hepatitis fulminant o per necessitat d'un retrasplantament urgent. Si es realitzés en una posició heterotòpica als vasos ilíacs, com un cas amb un al·lotrasplantament, es podria donar temps a que el fetge natiu es recuperés i retirar l'injert un temps després, evitant una immunosupressió de per vida. Un altre cas extrem seria el de fracàs ventricular, però actualment hi ha nous mecanismes de suport ventricular mecànic que permeten arribar a temps per a ser trasplantats.

iii. Actualitat i futur del xenotrasplantament

A l'actualitat es treballa intensament en conèixer els mecanismes íntims dels components humoral i cel·lular del rebuig vascular agut retardat. Recentment, s'ha aconseguit disminuir el component humoral mitjançant l'administració d'agents antitrombòtics, l'ús de porcs deficitaris en antigen Gal obtinguts amb la tecnologia de microinjecció o de transferència nuclear, i utilitzant nous fàrmacs o anticossos monoclonals contra cèl·lules B i T. També s'ha descrit que els clons gamma-delta poden suposar un paper important en el xenorebuig i podria resultar útil manipular genèticament per induir apoptosi en el sistema FAS-FASlligand o utilitzar inhibidors farmacològics del sistema PARP per a controlar la seva via d'activació.

La tolerància immunològica és un dels camps de màxim interès en la investigació del xenorebuig. En un futur, l'ús d'anticossos monoclonals per a depleccionar poblacions limfocitàries o diferents molècules coestimuladores, i altres estratègies, podria reduir la necessitat d'administrar altes dosis immunosupressores per a controlar el xenorebuig.

La resolució de les incompatibilitats fisiològiques del xenotrasplantament renal o hepàtic dependrà necessàriament de les tecnologies transgèniques. La introducció d'un transgen que codifiqués per la eritropoetina humana evitaria la seva administració exògena per a mantenir els valors d'hemoglobina. En el cas de l'hepàtic, caldria detectar les incompatibilitats metabòliques, fonamentalment en dos sentits:

⁶ Cirurgia britànica pionera en el trasplantament d'òrgans. Va realitzar el primer trasplantament de fetge a Europa al 1968.

- Interaccions d'hormones humanes amb receptors porcins. Exemple: insulina humana i receptor porcí d'insulina humana.
- Compatibilitat de les proteïnes porcines per exercir la seva funció en l'ambient humà.

Per tant, és necessari detectar i prioritzar aquestes incompatibilitats per a solucionar-les amb la manipulació transgènica.

Sembla obvi que per a fer realitat el xenotrasplantament clínic d'òrgans, cal passar per la generació d'animals politransgènics que expressin de forma simultània el nombre de proteïnes necessàries per humanitzar el fetge donant i permetre així, tant la seva acceptació immunològica com el correcte funcionament fisiològic. Amb la metodologia transgènica actual és possible la microinjecció d'una barreja equimolar de diferents construccions genètiques que codifiquen per a diferents proteïnes. Altres avenços recents en la reproducció porcina permeten simplificar extraordinàriament la implantació d'embrions transgènics i també a l'àrea de clonació permetran augmentar de forma significativa la velocitat d'obtenció de porcs politransgènics cada cop més humanitzats.

Actualment, el xenotrasplantament constitueix una línia d'investigació molt suggerent i prometedora tot i les barreres científiques existents. A la vegada, exigeix una extraordinària prudència, sobretot quan es pretén aplicar a humans donat que tot i que les barreres immunològiques i fisiològiques podrien resoldre's amb major o menor dificultat, encara no hi ha solucions clares i fiables al potencial risc de transmissió de malalties interespecie. No sembla lògica qualsevol iniciativa clínic mentre no es resolgui aquest aspecte.

8. ENTREVISTES

A. Entrevista a un professional

Entrevista al doctor Jaume Martorell Pons especialista en Immunologia del Centre de Diagnòstic Biomèdic de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

1. Ens podria parlar dels aspectes principalment ètics del xenotrasplantament amb porc?

Respecte a l'ètica del xenotrasplantament hi ha diferents nivells. Podem dir que hi ha dos punts a tenir en compte. Primer, l'animal que més s'assembla a l'home serien tots els primats no humans, el que passa és que amb els primats que hi ha, existien dos problemes. Un seria ètic, en quant a fins a quin punt els interessos de l'home podrien prevaler sobre els interessos dels primats que són molt semblants a l'home. Però el problema fonamental és que havent tants pocs primats i sent tan difícil de fer créixer en captivitat, fer investigació en primats no es considerava correcte perquè encara que s'arribés a la conclusió de que són el donant ideal, abans que s'arribés a desenvolupar clínicament el xenotrasplantament, ja hauríem acabat amb tots els primats. És una línia d'investigació que es va tenir en compte en el seu moment però que després es va descartar per no ser factible. Es tracta d'un problema tècnic, i per tant, ja ni es planteja el problema ètic que suposaria. Imagina't, a Espanya s'han fet 4.000 trasplantaments de ronyó aquest any, i se'n necessitarien 10.000, com aconseguiries 10.000 primats? No podem tenir 10.000 primats, per tant és un problema tècnic, hi ha un problema ètic al darrera perquè acabaríem amb l'espècie, però el primer problema és tècnic. Si els primats els poguéssim cultivar com els porcs, llavors es plantejaria el problema ètic, però com no ho podem fer, el problema ètic ni ens preocupa.

Aleshores hem de buscar una espècie que puguem criar amb facilitat. De les espècies en que es va pensar en el seu moment (que això del xenotrasplantament és més cosa de fa 15 anys que no pas ara, tot i que segueix existint una Societat Internacional del Xenotrasplantament) i entre elles es va parlar del porc, perquè és fàcil de "cultivar", té més semblança a l'home en moltes característiques, és omnívor, té una mida d'acord amb la de l'humà. Aquesta última semblança era especialment important en el cor, però té un problema i és que el porc camina a quatre potes i no és el mateix un cor per caminar dret que un per caminar a quatre potes. De totes maneres, una altra de les espècies que també es va provar però que no se com ha acabat perquè el coneixement bàsic sobre el seu funcionament és poc extens, van ser els estruços.

Quins problemes hi havia per fer el trasplantament de porc? Bàsicament el problema que hi havia és que tots els humans tenim anticossos naturals contra antígens que estan en el porc, igual que tenim anticossos naturals contra els grups sanguinis; doncs tenim anticossos naturals contra l'alfa-galactosil. Aleshores, tots els humans en principi són grup sanguini incompatibles amb els porcs. Les solucions que es varen inventar en aquell moment: fer porcs transgènics per la galactosil transferasa, els anomenats transgènics h-DAF (*Human Decay-Accelerating Factor*). Aquest epítop galactosil és per un enzim que agafa una galactosa i la situa a l'extrem d'un sucre de la membrana cel·lular. També CD55, CD59 i CD46 són proteïnes humanes de la membrana que ens defensen del nostre propi sistema immune. És a dir, encara que jo tingui autoanticossos, aquest autoanticossos no destrueixen les meves cèl·lules perquè aquestes

proteïnes inactiven el Complement. Les proteïnes del porc el defensen del seu Complement, però no del nostre. Total, que les cèl·lules del porc no estan defensades del nostre Complement. Per això es van fer els porcs transgènics també per a CD55, que expressaven aquesta proteïna humana que inhibeix el Complement humà a nivell de la membrana. I es varen fer també porcs transgènics per un altre factor que no m'enrecordo.

Però al final, el que va matar el xenotrasplantament de porc no va ser això, sinó que va ser la por a les infeccions virals. Malgrat que no hi ha cap malaltia específica dels cuidadors de porc, a nivell bacterià no ho se, però a nivell de virus no; malgrat que hi ha hagut molta gent que ha rebut vàlvules de porc i no s'ha descrit cap malaltia; malgrat que a Rússia, durant un temps van intentar curar l'al·lèrgia, cosa molt bèstia, fent trasplantaments de melsa de porc i en aquesta sèrie de malalts no s'ha descrit cap receptor que hagi desenvolupat cap malaltia específica, tot i que el control d'aquests casos no era molt correcte. És a dir, malgrat no hi ha cap evidència de que hi hagués una malaltia transmissible en aquest sentit des del porc a l'humà, (jo no se fins a quin punt el tema de la grip afectaria a això, però és un altre tema) sí que es va veure *in vitro* que cèl·lules humanes cultivades en cèl·lules de porc podien transmetre retrovirus, no se exactament quins, i aquí la gent es va espantar molt. Com qui estava al darrere del xenotrasplantament de porc era la farmacèutica Novartis, quan va veure que hi havia tants problemes, va deixar d'invertir tants diners en el xenotrasplantament.

2. Creu que el risc de les xenofoonosis per retrovirus és una por amb un fonament real?

Jo personalment penso que la possibilitat d'una xenofoonosi per un retrovirus és relativament poc provable perquè no hi ha una malaltia dels cuidadors de porc, quan es donava insulina de porc tampoc es va descriure. Mai hi ha hagut cap episodi clínic atribuïble a malalties que s'hagin transmès del porc a l'home. En societats com érem nosaltres fa 50 anys o ara la Xina i la Índia, la relació amb el porc és molt estreta. La teoria que tenia jo aleshores és que si hi havia alguna xenofoonosi que s'havia de transmetre del porc a l'home, ja deu haver passat, i passarà igual hi hagi o no xenotrasplantament. L'únic dubte que em queda és si els pacients receptors, com tindran la seva immunologia deprimida, podrien suposar més facilitats per als retrovirus que no tindrien en condicions normals.

Jo vaig estar a la Comissió Nacional de Xenotrasplantament, en els temps en que va existir, i diguem-ne que el 50% pensàvem això, i l'altre 50% pensava que era molt perillós. Bàsicament perquè el perill no és tant que el trasplantat passi una malaltia sinó que el fet de tenir retrovirus humans i porcins tan a prop, pogués donar lloc a una recombinació que després fos molt patològica. Si el perill o risc només fos pel receptor, seria controlable si el receptor ho sap i ho accepta. Però el problema és, com exposa a un risc, no al receptor, sinó a tota la població? I a més un risc que no saps què pot passar. Per això dic que a més de molts problemes tècnics, el que ha acabat amb el xenotrasplantament de porc ha estat la por.

Tot i això, els problemes immunològics són molt importants en el sentit en que no només els anticossos naturals sinó que a més, les cèl·lules del sistema immunològic tenen una sèrie de mecanismes com les cèl·lules *Natural Killers*, les citoquines, etc. per defensar a les cèl·lules humanes. De fet moltes citoquines humanes són incompatibles amb les del porc i a l'inrevés. Per exemple, una de les proteïnes més importants que havia de produir el ronyó

xenotrasplantat era l'hematopoetina i no es sabia si funcionaria, s'havia de suplementar. A part de les infeccions, doncs, hi ha molts problemes a superar. Encara que es superessin els anticossos naturals, encara hi ha les cèl·lules NK, que vigilen que totes les cèl·lules de l'organisme expressin HDAI a la membrana, que és el suport dels virus. El que tampoc es sabia és si l'SLH dels porcs, que es correspondria amb l'HDA d'humans equivaldria a l'HDA humà i per tant, els òrgans de porc serien molt sensibles a l'acció de les cèl·lules NK. Els problemes eren molts.

3. Creu vostè que el xenotrasplantament té futur?

Diuen: "el xenotrasplantament té molt de futur i sempre el tindrà." Això vol dir que si sempre tindrà futur, mai tindrà present. Jo diria que en aquells moments pensàvem que sí que en tenia. Va haver-hi un moment en que va haver-hi una lluita entre tecnologies: què arribaria primer, la regeneració de teixits o que puguem arribar a trasplantar òrgans d'animals? Però el que ara sembla molt clar és que arribarà abans la regeneració dels teixits.

El xenotrasplantament té molts problemes tècnics, a part dels ètics, la majoria dels quals encara no estan resolts i molts són difícils de resoldre. I es pot dir que la regeneració també en té, però dintre d'això podríem dir que és més natural ja que hi ha espècies que mantenen la capacitat regenerativa. Un exemple serien les planàries que si se'ls hi secciona el cap, són capaces de regenerar inclús el seu cap. Diuen que el xenotrasplantament és una moda que apareix cada 20 anys, apareix i torna a desaparèixer. Jo crec que és molt més fàcil regenerar un òrgan, tot i les seves dificultats que no pas fer que funcioni el xenotrasplantament, que si funciona, encara no s'haurà resolt el problema de la tolerància.

Cal tenir en compte que el cor encara és un òrgan senzill, només és un múscul que és contrau, però un fetge, té centenars de proteïnes, entre elles les de la coagulació, i no sabem si interaccionaran correctament amb les humanes. Té moltes més complicacions que la regeneració.

4. I què n'opina dels xenotrasplantaments pont?

Bé, és una possibilitat. Hi havia una altra possibilitat que era una mica en aquest línia que era cultivar cèl·lules de porc en una mena de biorreactor i que fessin la funció de detoxificació del fetge.

Tot i això, li veig poc futur al xenotrasplantament, perquè crea molta por, és una por bastant incontrolable i no només pel malalt trasplantat sinó perquè pugui haver-hi una recombinació de virus que pugui ser letal per la població. Ho veig difícil que la gent ho accepti. El dels biorreactors ho veig més possible, però posats a que siguin biorreactors, també ho poden ser de cèl·lules amb capacitat de regenerar-se. Crec que la batalla entre la medicina regenerativa i el xenotrasplantament l'ha guanyat i l'està guanyant la medicina regenerativa perquè és on es posen més diners. Té millor financiació perquè pot ser és més difícil d'aconseguir, però un cop s'aconseguís, no hi hauria el problema del rebuig i tampoc de xenofoonosis. De totes maneres, si t'interessa, hi ha encara un equip a Murcia a l'Hospital de la Virgen de la Arrixaca, l'únic que encara investiga en el tema del xenotrasplantament a Espanya amb porcs d'Austràlia transgènics per al h-DAF, per la galactosil transferasa i per una altra cosa que no recordo.

Intenten fer trasplantaments amb un model de porc a babuí, abordant el tema de la coagulació, vejam si el fetge de porc és capaç de mantenir la coagulació i sembla que sí, però tenen supervivències al voltant de 3 dies, mentre que el que es pretén d'un trasplantament és que duri 10 o 12 anys. Per 3 dies, no es destinaran tantíssims esforços, podent-los destinar a una tecnologia amb millors perspectives.

Com a xenotrasplantament pont, és el que ens plantejàvem en aquell moment però la situació no era favorable. Jo diria que d'aquí a que es poguessin fer xenotrasplantaments caldria invertir molts diners en recerca amb un èxit incert i el problema seria trobar una companyia que volgués apostar per ell. Tinc els meus dubtes de si el suport que va donar aleshores Novartis al xenotrasplantament, que va invertir-hi molts diners, era una maniobra de màrqueting farmacèutic en un moment en que va sorgir un competidor japonès...

L'altra cosa és que el xenotrasplantament ens pugui ajudar a entendre coses del trasplantament en general o del funcionament d'altres espècies. El h-DAF i altres aspectes, si no hagués estat pel xenotrasplantament, no les haguéssim pogut conèixer tan bé.

B. Entrevista a un pacient trasplantat

Entrevista a Montserrat Jus Vernet, pacient trasplantada de vàlvula artificial aòrtica a l'Hospital Universitari de Bellvitge.

1. De què està vostè trasplantada?

Estic trasplantada d'una vàlvula artificial metàl·lica aòrtica.

2. Quant de temps fa que es va fer el trasplantament?

Em van trasplantar el dia 15 de novembre de l'any 1982, ara farà 30 anys.

3. Què era el que més la preocupava abans, durant i després de la intervenció?

Abans de la intervenció el que em preocupava era la gravetat en sí de la meua malaltia, ja que no sabia fins quin punt era de greu, fins que em van dir que havia de ser trasplantada. Durant, no em preocupava molta cosa, ja que tenia molta confiança en mi mateixa i tenia tot el recolzament de la meua família, a més a més em vaig sentir molt agust amb tot el suport i professionalitat de l'equip mèdic que em portava. Després de la intervenció el que més em preocupava era com quedaria físicament i les possibles limitacions que podria tenir.

4. Va tenir l'oportunitat de triar l'origen de les vàlvules trasplantades? Si és així, per quin va optar i per què?

Si que vaig tenir l'oportunitat de triar l'origen de les vàlvules. En aquell any, em van dir que existien dues possibilitats, la vàlvula artificial i la d'origen animal que era de porc.

Vaig optar per la vàlvula artificial, ja que l'avantatge que comportava era que no hauria de tornar a sotmetrem a una intervenció per canviar-la, tot i que el inconvenient que tenia era

que hauria de prendre anticoagulants de per vida. En canvi, la que m'oferien de porc, podia durar uns 10-12 anys i no hauria de prendre anticoagulants.

Aleshores, per l'edat que tenia en aquell moment vaig optar per l'artificial.

5. Té una concepció diferent de vostè mateixa arran del trasplantament?

No, jo em segueixo sentin igual que abans del trasplantament, em sento jo mateixa, suposo que és perquè la vàlvula que porto és artificial i aquest fet no em fa sentir malament, ja que no ha pertangut a ningú.

6. Si la vàlvula trasplantada hagués sigut de porc, creu que haguessin augmentat els problemes? Quins?

Si, crec que haguessin augmentat els problemes en quan al deteriorament de la vàlvula, ja que al ser un teixit viu, aquesta a la llarga s'hauria de canviar i amb el temps que fa que estic trasplantada m'hauria d'haver canviat la vàlvula, almenys dues vegades; i per tant m'hauria limitat més les meves funcions en quan al dia a dia.

7. Quines diferències creu que hi ha entre tenir una vàlvula artificial i una d'origen animal?

Sobretot diferències en la forma de viure, ja que amb la vàlvula metàl·lica, com he comentat abans tot i que t'has de prendre anticoagulants de forma crònica, no tens la preocupació de que t'hagin de tornar a intervenir per canviar-la, a no ser que no funcioni correctament, i en canvi amb la de porc, sempre tindria aquell neguit de quan me l'hauria de canviar, quan duraria, cada cop que anés a fer-me electrocardiogrames, ecocardiogrames i altres proves estaria pendent de com va tot...

8. Si portés temps esperant el trasplantament i li oferissin la possibilitat de rebre la vàlvula de porc al moment, què faria?

Si les meves condicions físiques fossin extremes, és a dir, el fet de no poder caminar ja que a la mínima m'estaria ofegant, estar sempre al llit i amb una insuficiència respiratòria molt gran, pot ser m'ho pensaria, no diria un no rotund al moment.

9. Si hagués de triar entre una vàlvula de porc o una de babuí (filogenèticament més proper a l'espècie humana), quina triaria? I per què?

Sincerament, no ho sé; perquè mai em van explicar les condicions d'una vàlvula de babuí respecte a la de porc i per tant no sé quina aniria millor, tot i que el babuí per raons d'evolució sigui més semblant a l'home. No em van donar aquesta opció en l'any 1982, per tant no sabia que triar.

10. Està satisfeta amb els resultats?

Si, n'estic molt, ja que gràcies al trasplantament he pogut tornar a la rutina diària; treballar, viatjar i fer coses que abans m'era impossible. Estic molt contenta.

9.OPINIÓ PÚBLICA: ENQUESTA A LA POBLACIÓ

A. Introducció a l'enquesta

Les enquestes s'han distribuït a través d'internet a una població conformada per persones de diferents sexes, nivell d'estudis i edats.

L'objectiu d'aquesta enquesta es saber el grau de coneixement i l'opinió que té la gent sobre el trasplantament d'òrgans i en especial al xenotrasplantament, valorant tant l'àmbit científic com moral que comporta aquest tipus de trasplantament.

Finalment el total d'enquestats ha estat de 107 persones d'edats entre 15 i més de 60 anys.

Tot i que la distribució contemplava una representació homogènia de les diferents variables valorades el nivell de resposta ha estat heterogeni, sent molt superior entre la població de menors de 35 anys i amb estudis universitaris.

Aquesta situació és normal, atès que aquest col·lectiu està més habituat a la utilització quotidiana de la tecnologia. No obstant, donat que alguns rangs d'edat i estudis estant poc representats no podem extraure conclusions sobre aquestes variables i avaluarem les dades des d'una perspectiva de població general.

B. Qüestionari

Sexe: ☐ Home ☐ Dona

Edat:

☐ 15-18 anys ☐ 18-25 anys ☐ 25-35 anys ☐ 35-45 anys ☐ 45 a 60 anys ☐ Major 60 anys

Nivell d'estudis: _____

1.La seva feina o estudis tenen a veure amb l'àmbit de la Salut?

☐ Sí ☐ No

2.Està a favor de la donació d'òrgans?

☐ Sí ☐ No

3.Coneix algú què necessiti la donació d'algun òrgan?

☐ Sí ☐ No

4.Coneix algú que hagi donat un òrgan?

☐ Sí ☐ No

5.Estaria disposat a donar els seus òrgans?

☐ Sí ☐ No Depèn: _____

6.Sap que el xenotrasplantament consisteix en el transplantament d'òrgans d'animals a l'home?

☐ Sí ☐ No

7.Com ho ha sabut?

☐ Televisió ☐ Internet ☐ Premsa escrita ☐ Coneguts ☐ Estudiant ☐ Per aquesta enquesta.

8.Està a favor de l'experimentació amb animals?

☐ Sí ☐ No Depèn:_____

9.Considera correcte que s'investigui en el camp del xenotranplantament?

☐ Sí ☐ No

10.Considera ètic modificar genèticament a animal?

☐ Sí ☐ No Depèn:_____

11.Considera ètic modificar genèticament un animal per evitar el rebuig al xenotrasplantament?

☐ Sí ☐ No

12.Consideraria ètic sacrificar un animal per poder trasplantar els seus òrgans a les persones?

☐ Sí ☐ No Depèn:_____

13.Creu que l'espècie porcina és una bona elecció pel xenotransplant?

☐ Sí ☐ No Perquè:_____

14.Preferiria el xenotrasplantament d'una altra espècie?

☐ Sí ☐ No Quina:_____

15.Considera que seria ètic el xenotrasplantament en la salut pública?

☐ Sí ☐ No Depèn:_____

16.Quins considera que serien els riscos del xenotrasplantament de porc a humà?

- a) Mal funcionament de l'òrgan trasplantat.
- b) Rebuig immunològic.
- c) Transmissió de malalties.
- d) Deixar de ser humà.
- e) Rebuig social en tenir un òrgan d'animal.

f) Problemes psicològics arrel de tenir un òrgan procedent d'un animal.

17.Sap si existeix una legislació europea o espanyola que ho reguli?

☐ Sí ☐ No

18.Sap que les donacions actuals d'òrgans no són suficients per tots els pacients que en necessiten?

☐ Sí ☐ No

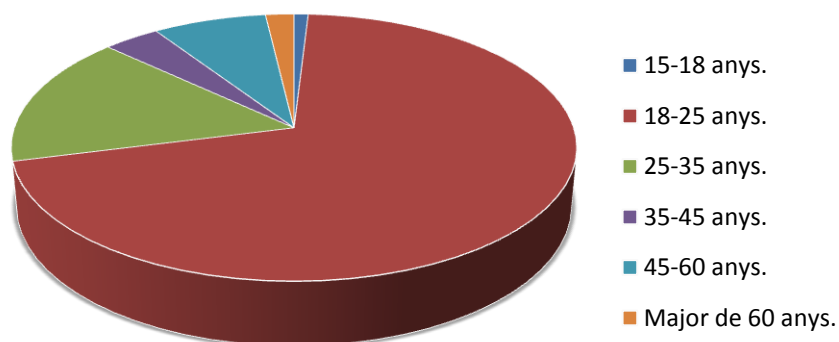
19.Acceptaria un xenotransplantament de porc?

☐ Sí ☐ No ☐ Només si no hi hagués cap altra alternativa.

C. Gràfics dels resultats de l'enquesta

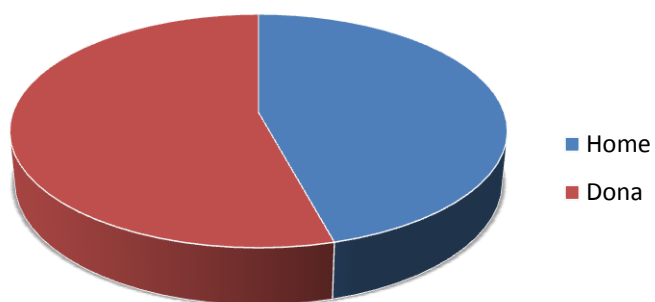
1. Edat

15-18 anys.	1	1%
18-25 anys.	75	70%
25-35 anys.	17	16%
35-45 anys.	4	4%
45-60 anys.	8	7%
Major de 60 anys.	2	2%
Total	107	100%



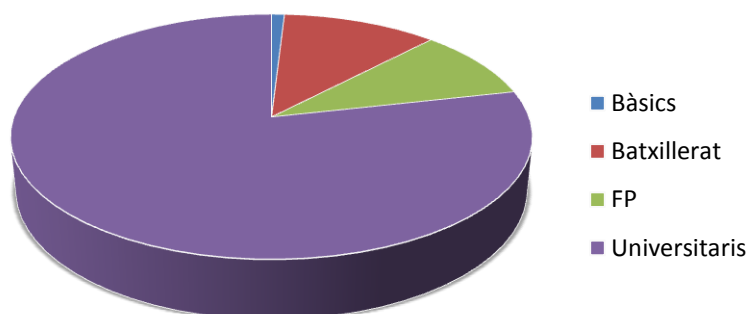
2. Sexe

Home	49	46%
Dona	58	54%
Total	107	100%



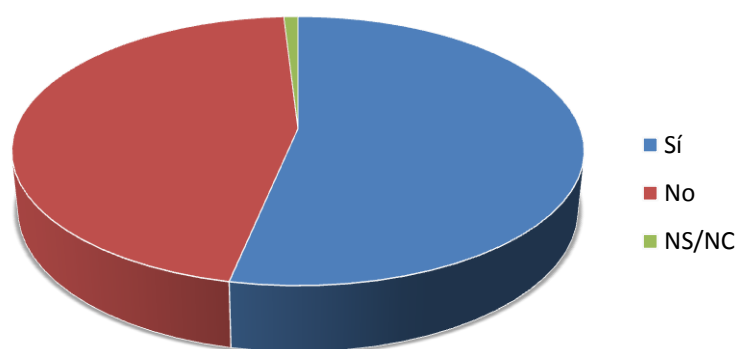
3. Nivell d'estudis

Bàsics	1	1%
Batxillerat	12	11%
FP	10	9%
Universitaris	84	79%
Total	107	100%



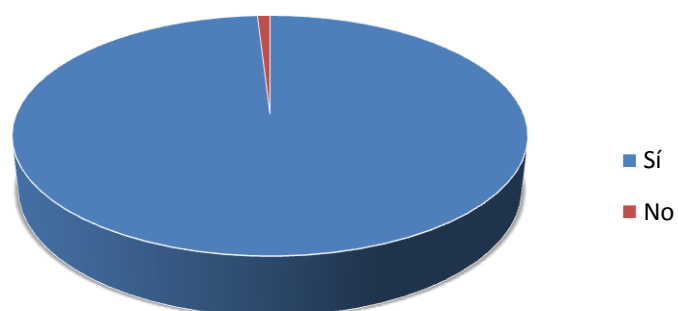
4. La seva feina o estudis estan relacionats amb l'àmbit de la salut?

Sí	57	53%
No	49	46%
NS/NC	1	1%
Total	107	100%



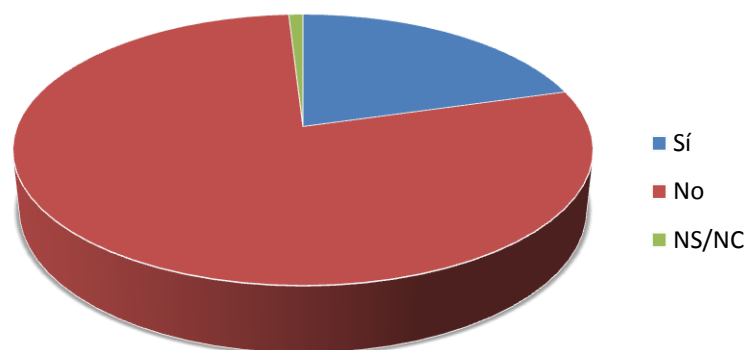
5. Està a favor de donar òrgans?

Sí	106	99%
No	1	1%
Total	107	100%



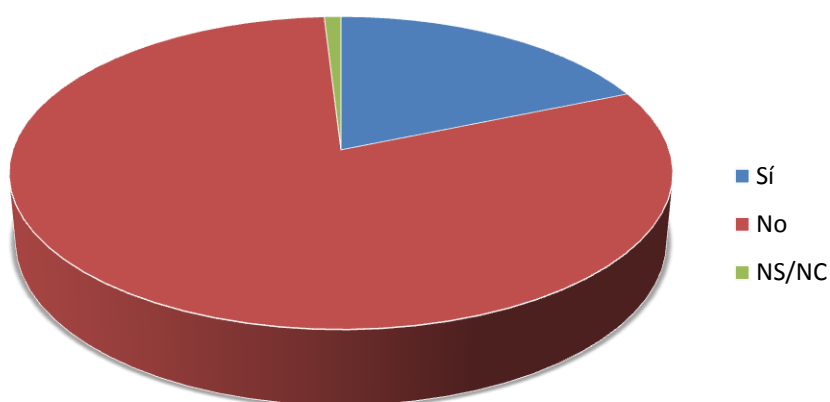
6. Coneix algú que necessiti que se li doni un òrgan?

Sí	22	21%
No	84	79%
NS/NC	1	1%
Total	107	100%



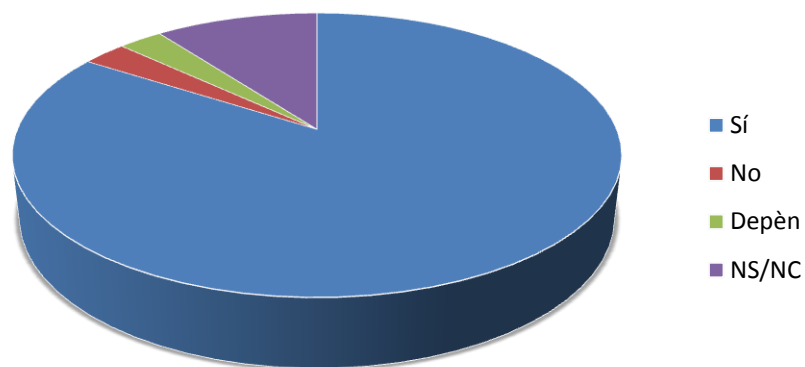
7. Coneix algú que hagi donat un òrgan?

Sí	20	19%
No	86	80%
NS/NC	1	1%
Total	107	100%



8. Estaria disposat a donar els seus òrgans?

Sí	90	84%
No	3	3%
Depèn	3	3%
NS/NC	11	10%
Total	107	100%

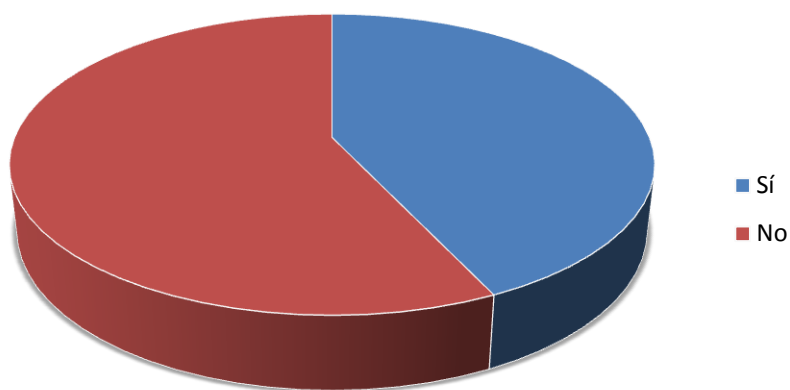


• Comentaris de la pregunta:

1	Viu a desconeguts no.
2	Un cop mort, cap problema. En vida només per a persones molt properes.
3	Si estic viva, depèn. Si estic morta, sí.
4	Un cop m'hagi mort em poden agafar el que vulguin.
5	Donació en viu, m'ho pensaria.
6	A familiars només.
7	Suposo que sí, però imagino que per dir-ho d'alguna manera, els familiars tindrien preferència.
8	De la relació amb la persona.
9	Familiar o amics.
10	Familiars.
11	Dels riscos que suposés per la meua pròpia salut.
12	Depèn, si estic morta tots els que serveixin i en vida a la meua família i als que es pugui.

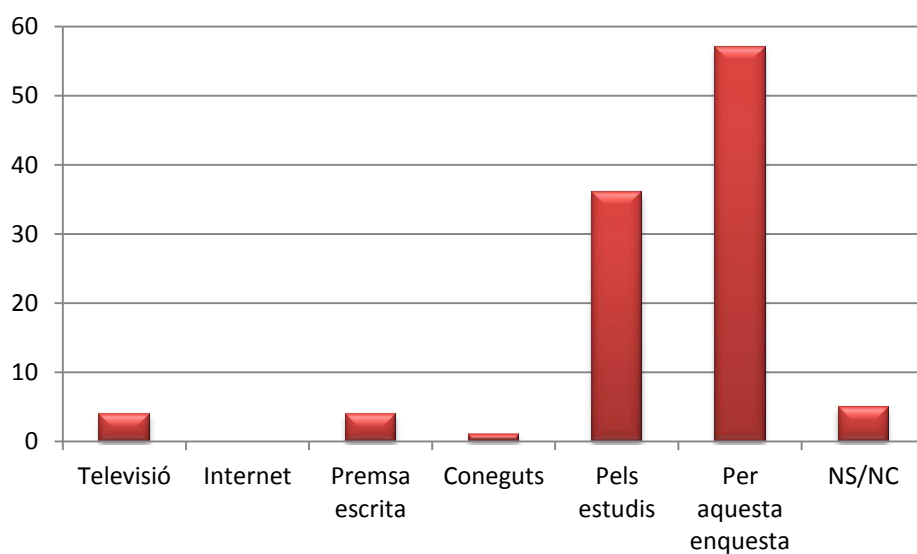
9. Sabia que el xenotrasplantament consisteix en el transplantament d'òrgans d'animals a l'home?

Sí	46	43%
No	61	57%
Total	107	100%



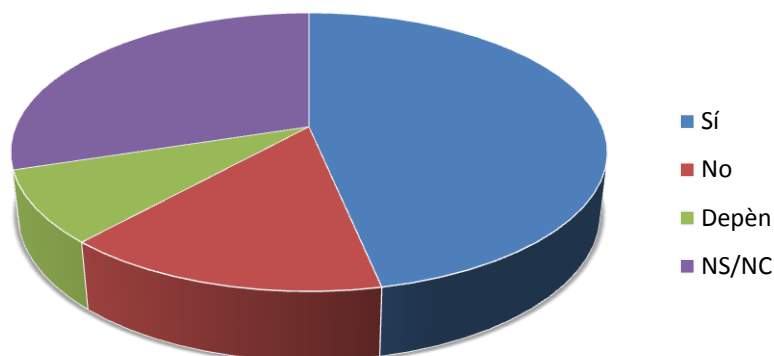
10. Com ho ha sabut?

Televisió	4	4%
Internet	0	0%
Prensa escrita	4	4%
Coneguts	1	1%
Pels estudis	36	34%
Per aquesta enquesta	57	53%
NS/NC	5	5%
Total	107	100%



11. Està a favor de l'experimentació amb animals?

Sí	50	47%
No	16	15%
Depèn	9	8%
NS/NC	32	30%
Total	107	100%



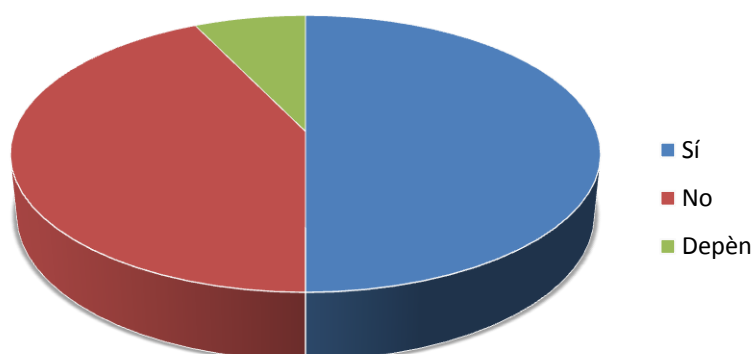
• Comentaris de la pregunta:

1	Que estigui ben regulada.
2	Tot i que sempre s'ha de tenir present el benestar animal.
3	Si no hi hagués una altra opció i fos necessari experimentar amb éssers vius si.
4	Només en casos mèdics, no per empreses de cosmètics, etc..
5	Depèn del fi, si només es pretén cobrir la curiositat, no.
6	Sempre que hi hagi una bona raó i tenint sempre en compte el benestar animal (encara que no sé si és del tot possible).
7	No estic d'acord amb l'experimentació amb animals, només si es per un fi científic relacionat amb la salut, no amb cosmètica, per exemple.
8	Tinc un dilema moral. Sóc conscient que sense l'experimentació amb animals no hauríem avançat tant en la ciència de la salut, però per altra banda, no ho trobo just pels animals, que segur que deuen patir.
9	Depèn de per a quins fins.
10	Seguint una normativa ètica, impedint que pateixin o que se n'utilitzin molts exemplars.
11	Sempre que tingui un motiu justificat i que es respectin les normes de benestar animal.
12	Sempre que sigui per motius de benefici col·lectiu sanitari, sigui justificat i amb els mètodes adients per assegurar un bon tracte dels animals
13	Sempre i quan l'estudi estigui autoritzat per un comitè d'ètica.
14	Per trobar solucions s'ha d'investigar i sembla ser que es menys amoral fer-ho amb animals que amb persones (i em sembla molt hipòcrita).

15	Depèn de si no es pot experimentar amb res més que doni resultats satisfactoris.
16	En general no, però reconec que en mesura pot arribar a ser necessària pel desenvolupament sanitari.
17	Sempre i quan sigui tenint en compte el benestar animal dintre del possible.
18	De la finalitat.
19	Només en els casos d'extrema necessitat i sempre que no hi hagi cap altra alternativa.
20	Sí sempre i quan no sigui per temes de cosmètica, o existeixi una altra alternativa.
21	Només si és necessari, no hi ha cap altra forma de fer-ho i es compleixen els requisits de benestar animal.
22	La investigació en animals pot donar lloc a grans passos per a avenços en medicina humana, tot i així no estic a favor de l'abús o experimentació innecessària.
23	Només quan no hi ha cap altre mètode possible i quan té beneficis per a la salut humana.
24	Si no se'ls fa patir. O sigui que en comptes de injectar-li un virus aprofitar el que està realment malalt per provar el remei.
25	Només en la recerca de la salut i vigilant sempre el benestar animal.
26	Sempre hi quan hi hagi un estudi previ científic que avaluï la necessitat o no dels assajos i de que es segueixi la reglamentació i la ètica adequada .
27	Existeixen mètodes alternatius mitjançant teixits.
28	Si, sempre que no pateixin.
29	Depèn de l'ús que se'n faci.

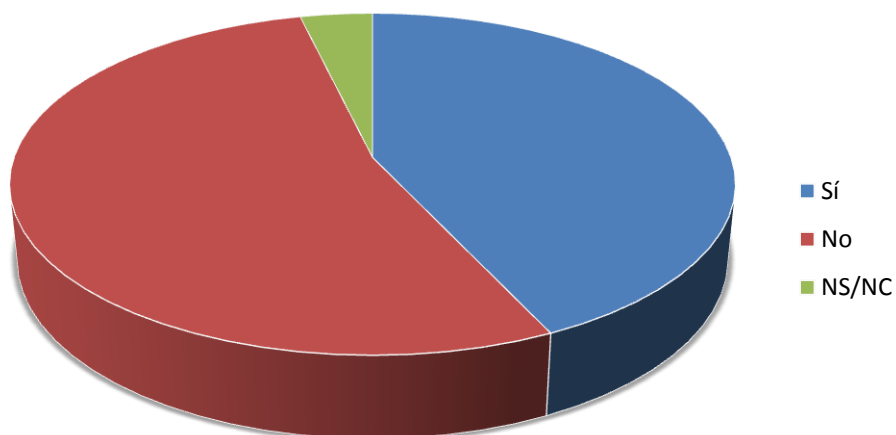
12. Considera correcte que s'investigui en el camp del xenotranplantament?

Sí	96	90%
No	9	8%
Depèn	2	2%
Total	107	100%



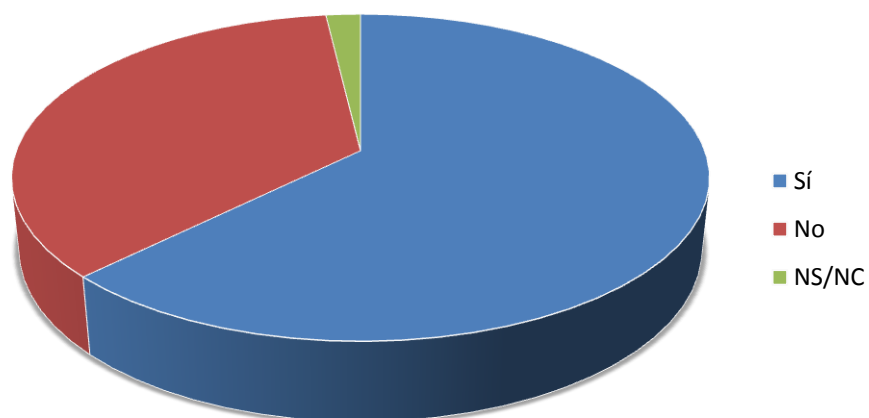
13. Considera ètic modificar genèticament a un animal?

Sí	46	43%
No	57	53%
NS/NC	4	4%
Total	107	100%



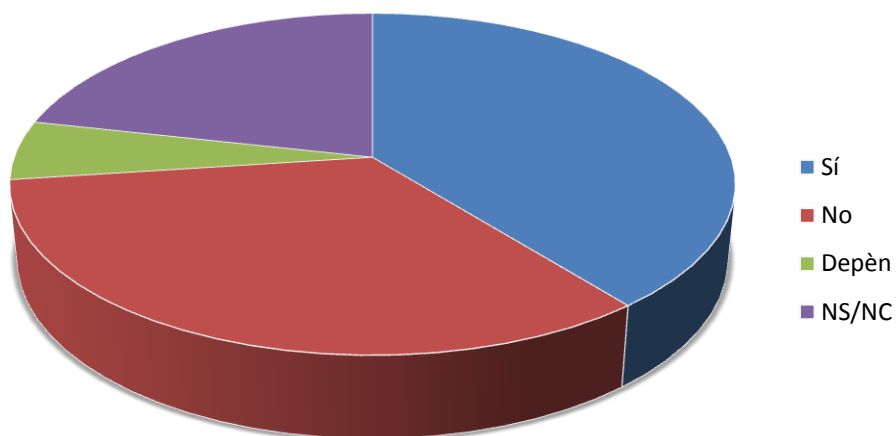
14. Considera ètic modificar genèticament un animal per evitar el rebuig en el xenotransplantament?

Sí	67	63%
No	38	36%
NS/NC	2	2%
Total	107	100%



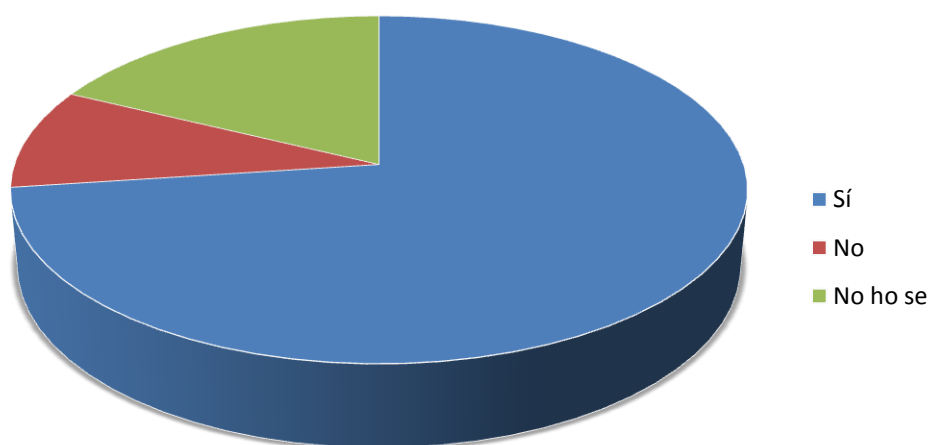
15. Consideraria ètic sacrificar un animal per poder trasplantar els seus òrgans a les persones?

Sí	42	39%
No	36	34%
Depèn	6	6%
NS/NC	23	21%
Total	107	100%



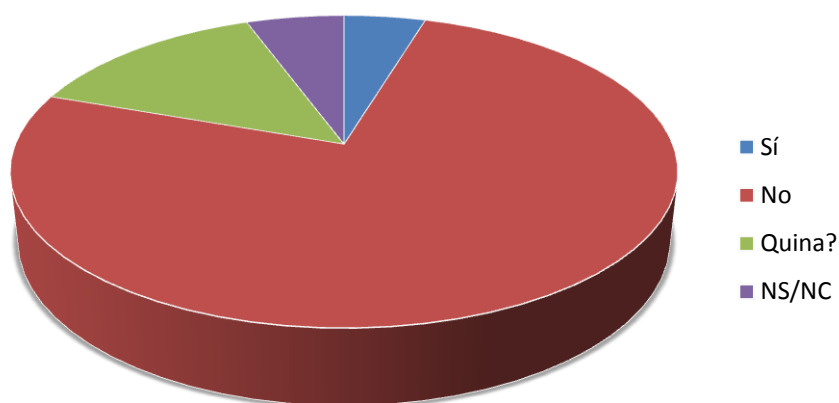
16. Creu que l'espècie porcina és una bona elecció pel xenotransplant?

Sí	78	73%
No	10	9%
No ho se	19	18%
Total	107	100%



17. Preferiria el xenotransplantament d'una altra espècie?

Sí	5	5%
No	81	76%
Quina?	15	14%
NS/NC	6	6%
Total	107	100%

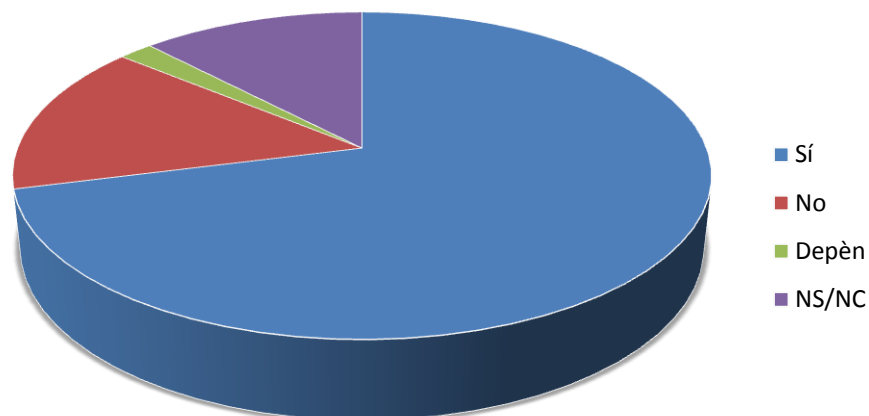


• Quina?:

1	Qualsevol.
2	Indiferent.
3	Primats no humans.
4	La que tingui més similituds amb l'home
5	Conill, vaca.
6	Els animals que tenen més similitud amb l'espècie humana, com els primats, per exemple no voldria l'òrgan d'una gallina.
7	Si ha de salvar vides, l'espècie és indiferent
8	Mentre no em mori, com si em posen un cor de vaca...
9	No conec suficientment el tema ni les seves implicacions.
10	Si en troben de més compatible sí.

18. Considera que seria ètic el xenotransplantament en la salut pública?

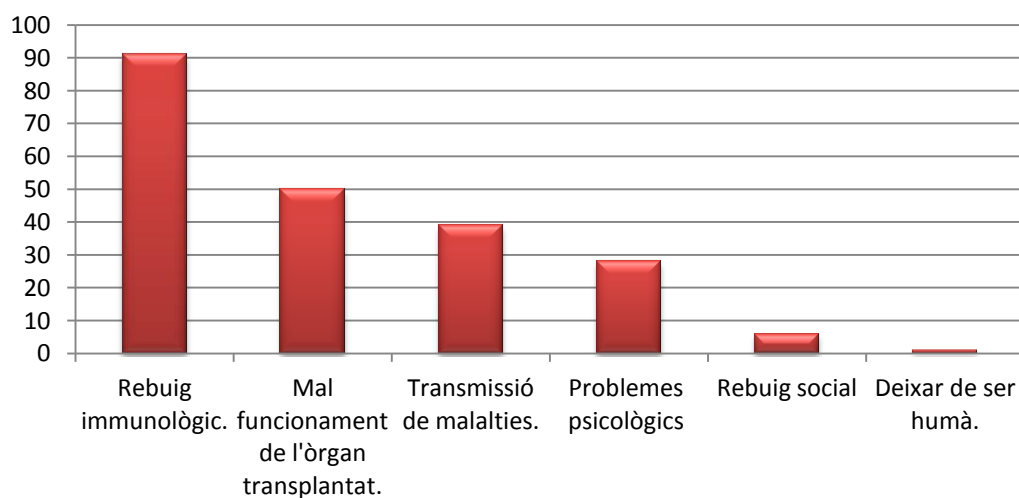
Sí	76	71%
No	16	15%
Depèn	2	2%
NS/NC	13	12%
Total	107	100%



• **Comentaris de la pregunta:**

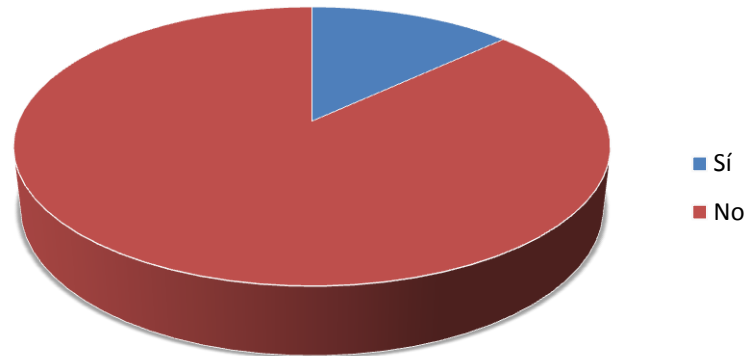
1	Sempre i quan no s'abusi del seu ús.
2	Sempre i quan s'avalui primer cada cas.
3	Sempre que no fos possible el transplantament d'un òrgan humà.
4	L'ètica és relativa. Si m'estigués morint i necessités un òrgan que no hi ha manera d'aconseguir d'una persona, hem semblaria genial tenir una altra opció.
5	Si s'informa al pacient i se li dóna l'opció d'escollir sense rebre cap mena de discriminació sigui quina sigui l'opció perquè es decanti, sí.
6	Salvaria moltes vides... no obstant, sempre em queda el dubte que no estiguem fent selecció genètica negativa... és cru, però és la realitat.
7	No conec suficientment el tema ni les seves implicacions.
8	Si és realment viable i no es sacrifiquen animals únicament per aquesta causa.

19. Quins considera que serien els riscos del xenotransplantament de porc a humà?



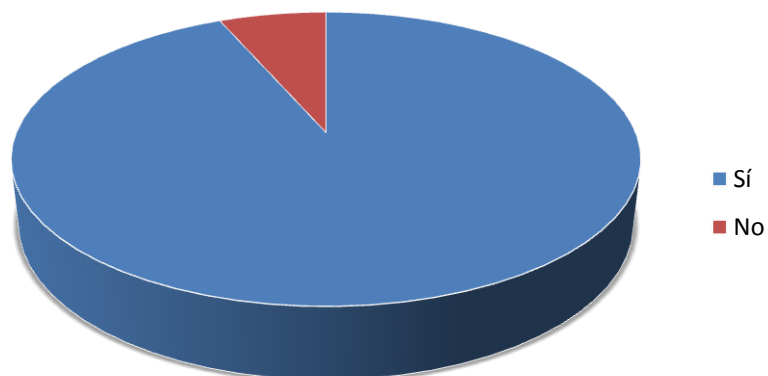
20. Sap si existeix una legislació europea o espanyola que ho reguli?

Sí	14	13%
No	93	87%
Total	107	100%



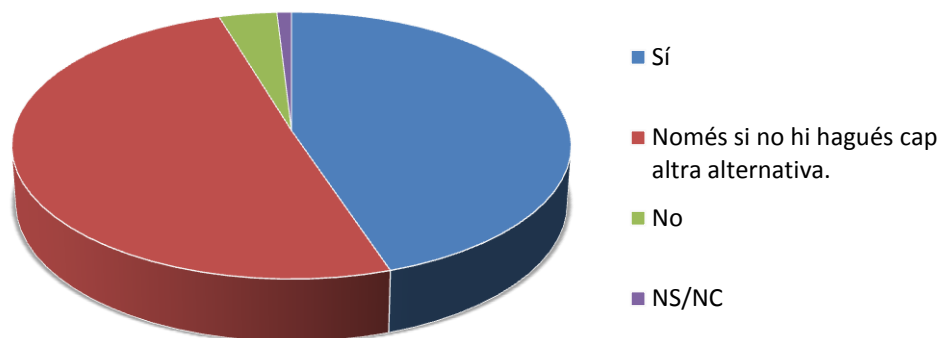
21. Sap que les donacions actuals d'òrgans no són suficients per tots els pacients que en necessiten?

Sí	100	93%
No	7	7%
Total	107	100%



22. Acceptaria un xenotransplantament de porc?

Sí	48	45%
Només si no hi hagués cap altra alternativa.	54	50%
No	4	4%
NS/NC	1	1%
Total	107	100%



D. Comentari de l'enquesta

Anàlisi de resultats

Considerarem els resultats de l'enquesta des de 4 vessants diferents:

- Posicionament sobre la donació d'òrgans.
- Coneixement sobre les línies de treball quan a donació d'òrgans.
- Opinió sobre el trasplantament d'òrgans procedents d'animals.
- Posicionament personal sobre el trasplantament d'òrgans animals en un mateix.

Posicionament sobre la donació d'òrgans

Els resultats de l'enquesta posen de manifest que la societat està totalment a favor de la donació d'òrgans, atès que el 99% dels enquestats manifesta estar-hi d'acord.

En canvi el percentatge disminueix fins el 84% quan es tracta de la voluntat de donar els propis òrgans, tot i que hi ha un 3% que ho faria en determinades circumstàncies i un 3% que no els donaria.

Aquest percentatge encara és menor quan es pregunta si es coneixen persones que hagin donat òrgans, només el 19% coneix algú, en front del 80% que no coneix ningú.

Aquesta resposta posa de manifest, que si bé tothom està conscienciat de la necessitat de donar òrgans, en la pràctica, encara aquesta situació no es fa d'una manera natural.

També és curiós que malgrat el nombre important de persones que necessiten de la donació d'òrgans per curar les seves afeccions, només el 21% dels enquestats coneix algú que necessiti que se li doni un òrgan, enfront del 79% que no coneix ningú.

Coneixement sobre les línies de treball quan a donació d'òrgans

L'enquesta demostra que la població té un desconeixement important sobre la donació d'òrgans en general i més concretament en el camp de la investigació.

El 93% dels enquestats sap que no es disposa d'òrgans per atendre les necessitats però el 87% dels enquestats no coneix de l'existència de normatives que regulin els trasplantaments d'òrgans.

Quan al coneixement de què és un xenotrasplantament el 90% de la població que no procedeix del camp de la salut no sabia que era un xenotrasplantament abans de contestar l'enquesta i el 9 % dels que procedeixen del camp de la salut tampoc.

Només un 9% els enquestats és coneixedor d'aquesta línia de treball per mitjans de comunicació la resta ho coneix pels propis estudis que cursa o per l'enquesta.

Aquestes respostes ens demostren que encara hi ha poc interès per conèixer coses sobre el trasplantament d'òrgans.

Opinió sobre el trasplantament d'òrgans procedents d'animals

El 90% dels enquestats consideren interessant que s'investigui en matèria de trasplantaments en el camp animal, enfront del 8 % que considera que no.

En canvi quan es concreta en la pròpia investigació i es demana una opinió o posicionament personal més directe sobre el tema els resultats ja no són tant contundents.

Així quan es tracta de mutar genèticament un animal 43% hi està a favor però el 53% en contra.

Quan aquesta mutació s'ha de fer per evitar un rebuig el 63% hi estaria a favor i el 36% en contra.

El 71% de la població considera ètic el trasplantament en la salut pública.

Els percentatges són encara més baixos quan es tracta de sacrificar un animal per fer un trasplantament el 39% està d'acord, el 34% no i el 6% depèn, aquesta pregunta hi ha un 21% d'enquestats que l'han deixat en blanc.

Un percentatge molt alt de la població considera l'espècie porcina una espècie apropiada per fer trasplantaments en humans (76%) i només el 6% de la població preferiria que es fes en una altra espècie.

Posicionament personal sobre el trasplantament d'un òrgan animal en un mateix

Només el 45% dels enquestats acceptarien un trasplantament sense reticències.

El 50% l'acceptaria si no hi hagués una altra alternativa.

El 4% no l'acceptaria de cap de les maneres.

Entre sexes s'observa que si bé el percentatge de persones que acceptarien un trasplantament sense condicions és similar entre homes i dones (44 – 47%). En canvi més homes ho acceptarien sempre si no hi hagués altra alternativa (56%) mentre que les dones ho farien en un (47%). Pel que fa a la no acceptació del xenotrasplantament de cap de les maneres només es dóna entre les dones.

Quan als riscos que perceben els enquestats envers els trasplantaments d'òrgans animals en humans observem que de les 215 causes que s'han respost com a risc de trasplantament les que més preocupen són les relatives al funcionament de l'òrgan animal en el cos humà: rebuig, mal funcionament, possibles malalties ets, són el 83% de respostes

En canvi només el 16% es consideren riscos de tipus més psicològic i gairebé ningú tem per l'exclusió social o deixar de ser humà.

Conclusions finals

De l'anàlisi de l'enquesta podem concloure que si bé la població està conscienciada sobre la donació d'òrgans com alternativa a la curació de determinades malalties i ja ningú està en contra de rebre un òrgan, també es ben cert que encara i ha certa reticència a la donació d'òrgans d'una manera natural. És a dir tothom té clar de rebre i però no tant el donar.

També podem extraure de l'enquesta certa reticència, respecte o falta d'interès en el camp dels trasplantaments atès que s'observa un desconeixement total sobre molts aspectes d'aquesta alternativa curativa i de les línies d'investigació actuals.

Quan entrem en el camp concret del trasplantament animal les respostes són encara més tímides i insegures atès que pesen condicionants ètics, morals, socials, que no permeten als enquestats tenir un posicionament clar sobre el tema, en caràcter general.

En canvi s'observa major concreció quan la decisió s'ha de prendre per salvar la pròpia vida o la de familiars directes.

10.CONCLUSIONS

- Al llarg de l'última meitat del segle XX, la demanda ha incrementat tant que s'ha arribat al punt d'una important desproporció entre la demanda i l'oferta d'òrgans disponibles, essent la demanada molt superior. Aquest fet ha sigut el desencadenant que ha portat a la comunitat científica a centrar la seva mirada en la realització del xenotrasplantament com una possible alternativa al allotrasplantament. No obstant, hem de tenir en compte que Espanya, és el principal país donador d'òrgans de la UE, i per tant, els pacients que en necessiten tenen una posició una mica més privilegiada.
- L'espècie utilitzada pel xenotrasplantament és el porc, ja que reuneix una sèrie de característiques com alta proliferació, creixement ràpid, fàcil obtenció lliures de patògens, mida i fisiologia dels seus òrgans semblants a l'espècie humana i la seva utilització està acceptada per alimentació i experimentació, el fan idoni per aquest tipus de trasplantament, tot i no ser una espècie filogenèticament propera a l'espècie humana com els primats no humans. A més a més en aquest model, els obstacles de disponibilitat o ètics són poc rellevants en comparació amb altres espècies animals com serien els primats no humans.
- En quan a la legislació, no existeix cap normativa que impedeixi el trasplantament d'òrgans d'animals al ésser humà, no obstant, a nivell internacional, nacional i autonòmic existeixen normes d'obligat compliment per l'ús d'òrgans transgènics. Si que existeixen recomanacions en les que queda reflectida els riscos i beneficis assumibles en el moment de passar a la fase clínica i aquests són:
 - Disposar d'un model experimental que asseguri una supervivència mínima de sis mesos en el receptor.
 - Haver demostrat absència de transmissió d'agents infecciosos almenys durant uns sis mesos en l'animal receptor.
 - Si es demostra dita transmissió, serà necessari un seguiment mínim d'un any per poder avaluar les conseqüències d'aquesta transmissió, tant en l'animal receptor com en l'entorn.
 - Haver demostrat absència de transmissió d'agents infecciosos de manera no accidental als cuidadors i el personal de dita experimentació.
- La producció de porcs que expressen els gens humans de les proteïnes reguladores del complement, ha permès superar la barrera immunològica que provocava el rebuig hiperagut. Tot i això s'han de vèncer altres obstacles també immunològics o funcionals, per aconseguir que els xenotrasplantaments puguin arribar a ser plenament una realitat clínica. No obstant, per ara el xenotrasplantament es troba en fases experimentals.

- Les *xenozoonosi* o *xenosi* poden ser un risc no per les persones receptores només, sinó també per la salut pública, ja que no es pot descartar la possibilitat de transmissió a altres humans i provocar greus pandèmies. Sempre s'hauran de prevenir tenint en compte tots els potencials patògens de l'espècie donant i aplicant les mesures adients per evitar-les. En aquest aspecte juga un paper molt important el veterinari ja que haurà de fer els controls necessaris (revisions, vacunes, tractaments antimicrobians, estudis microbiològics, etc) per garantir que els animals que es crien en unes condicions de captivitat estiguin lliures de qualsevol agent patògen que després pugui ser un perill potencial tant en el donant com en el receptor.
- Segons els resultats de l'enquesta, la nostra societat és conscient de la importància que té la donació d'òrgans i la majoria donaria els seus òrgans un cop morts. No obstant, a l'hora de rebre un òrgan són més reticents i encara més si aquest òrgan és d'origen animal, ja que entrarien en joc, segurament, aspectes morals, ètics i socials que condicionarien el posicionament de la persona pel que fa a aquest tema.
- Existeixen importants arguments ètics lligats al benestar i a la dignitat humana, que comporten un rebuig als xenotrasplantament, han de ser sotmesos a determinades accions que acaben afectant als drets humans, al marge de les qüestions d'ètica animal.

11.OPINIÓ PERSONAL

Els punts que ens hem plantejat en realitzar el treball sobre diferents aspectes que envolten el xenotrasplantament són els que s'expliquen a continuació:

- **Especisme:** ens hem preguntat si és ètic assumir que els éssers humans tenim privilegis sobre la resta d'éssers i en especial, els animals. El parer de les religions és que es pot fer ús dels animals perquè una divinitat ha concedit a l'home un poder o una identitat superior, tot i que a la vegada l'home és responsable dels seus actes sobre els animals. Nosaltres ens hem plantejat altres arguments no religiosos que puguin justificar o no l'especisme. Primerament, tenint en compte que l'ètica existeix degut als plantejaments humans sobre els aspectes de la vida, pensem que estarà sotmesa als propis interessos de l'home i que per tant, serà subjectiva en quant a comparar el benestar animal amb l'humà. Per altra banda, també és cert que totes les espècies procuren la seva supervivència i que seria natural que l'home fes el mateix; tot i que tenim uns avantatges sobre la resta d'espècies en el sentit de superioritat tecnològica que hem assolit. Les habilitats de cada espècie són diferents i també ho són els seus recursos per sobreviure. Per tant, opinem que seria natural que es pogués fer ús d'òrgans d'origen animal per a perpetuar la vida de persones que d'altra forma morrien imminentment tot i que això comportés la manipulació genètica i el sacrifici d'animals. Així mateix, les persones podem interpretar els signes de patiment dels animals i som conscients de que poden patir. Per tant, opinem que seria totalment just adoptar totes aquelles mesures possibles per evitar aquest patiment als animals, tot i que calgués una inversió de recursos més elevada.
- **Trasplantament pont:** assumim que segurament la tecnologia desenvolupada al voltant de la regeneració cel·lular acabarà per desbancar totalment el xenotrasplantament. Però també som conscients de que encara queda temps fins que es pugui aplicar a nivell clínic i mentrestant, la demanda d'òrgans és més elevada que la disponibilitat d'òrgans humans i aquesta manca comporta la mort de moltes persones que pateixen una disfunció orgànica. S'han reportat casos que confirmen la possibilitat de trasplantar un fetge de porc a pacients terminals en espera de que aparegui un donant humà. Ens hem plantejat aquesta opció com la única que existeix fins ara per salvar la vida a aquests pacients. Per tan sols unes hores o uns dies, hi ha persones que moren esperant un òrgan. Si és realitzés el trasplantament pont a nivell clínic, podrien salvar-se per haver pogut esperar al trasplantament definitiu unes hores més. Sabem que hi ha pocs pacients en aquesta situació en comparació al total i que un cop desenvolupada la regeneració de teixits, ja no seria necessària. Per tant, entenem que les empreses privades que podrien finançar la tecnologia, prefereixen fer-ho en altres camps que donin resultats aplicables a més persones o que obtinguin major benefici i tinguin més futur. Per això, opinem que serien les entitats públiques les que haurien de fer possibles els trasplantaments pont, ja que han de vetllar per la salut de la seva població. Aquest apartat ens porta al següent punt.

- **Quin és el preu de la vida d'una persona?** Considerem molt ètic dir que és just destinar tots els esforços i recursos per salvar la vida a una persona. Una vida humana no té preu. Desgraciadament els recursos són limitats i hi ha moltes vides per salvar, aleshores, deixant de banda quina seria la forma més correcta d'invertir els recursos, pensem que aquest no són suficients per salvar-les totes, o al menys, no de moment. Per això som conscients que finançar el trasplantament pot requeriria deixar de finançar altres tecnologies que podrien salvar la vida a més persones. I la conclusió que en traiem és que l'ètica està sotmesa a la disponibilitat dels recursos. Creiem que aquest seria el principal argument per donar prioritat a la regeneració cel·lular en front al xenotrasplantament.
- **Xenozoonosis:** el pacient receptor podria assumir, si vol, el risc de xenozoonosi a canvi de salvar la vida si no apareix el donant humà que necessitaria. Però coneixem que el risc de les xenozoonosis no l'afectaria només a ell, sinó que comportaria un risc per a tota la població mundial en quant a que el xenotrasplantament podria afavorir un contacte més estret entre virus humans i porcs, afavorint així una recombinació que pogués resultar nova per al sistema immunitari humà i molt difícil de controlar. Tot i això, sabem que les vàlvules cardíques de porc que s'han trasplantat clínicament no han causat aquesta mena de problemes i opinem que el risc és el mateix, trasplantar només una part del cor d'un porc o un de sencer. Per altra banda, sabem que la possibilitat de recombinació entre virus existeix tot hi que no es realitzin xenotrasplantaments, com s'ha pogut observar en els darrers anys. Per tant, la nostra opinió és que el risc de xenozoonosi no seria un argument de gaire pes per oposar-s'hi al xenotrasplantament.
- **Ús del porc en front de primats no humans:** deixant de banda totes aquelles característiques tècniques que fan preferible l'ús del porc com a donant en front als primats no humans, pensem que no seria ètic fer ús d'espècies en perill d'extinció, posant en risc la seva perpetuació i menys quan hi ha altres espècies alternatives. Així doncs, tot i que els primats no humans es poguessin criar igual que el porc i sabent que el rebuig immunològic és menor perquè són més propers filogenèticament a l'home, estant en perill d'extinció, estaríem a favor d'utilitzar l'espècie porcina, tot i que requereixi més esforços per evitar el rebuig.

12.BIBLIOGRAFIA

- J. Martorell. *Xenotrasplante: obstáculos y perspectivas*. Medicina Clínica. Barcelona, Vol. 117, NUM. 10, 2001.
- Miranda, I. González Alvarez, M. Arias i R. Matesanz. *Xenotrasplante: aspectos éticos y legales*. Subcomisión Nacional de Xenotrasplante. Madrid. Vol. XIX. Núm. 1. 1999.
- P. Ramírez *et al.* *Estado actual del xenotrasplante de órganos*. Departamento de Cirugía. Unidad de Trasplantes. Murcia. Cir Esp 2002;72(4):222-31.
- Rios, P. Ramirez i P. Parrilla. *Manual sobre donación y trasplante de órganos*. Arán Ediciones S.L. Madrid, 2008.
-
- McLean, Sheila i Williamson, Laura. *Xenotransplantation: law and ethics*. Ashgate Publishing, Ltd., 2005: http://www.law.ed.ac.uk/ahrc/script-ed/vol3-4/jw_review.asp
- C.M. Romeo. *Xenotrasplante ¿Alternativa de futuro? Aspectos jurídicos*. Ponencia del XXVI Congreso de la Sociedad Española de enfermería nefrológica.
- National Health and Medical Research Council. *Animal-to-human transplantation research: How should Australia proceed?. Response to the 2002 public consultation on Draft Guidelines and Discussion Paper on Xenotransplantation 2003-2004*. Xenotransplantation Working Party. 2004, Commonwealth of Australia.
- Pontifica Academia Pro Vita. *Xenotrasplantes: Aspectos científicos y consideraciones éticas*. 2001.
- Costa, Cristina. *Bases Moleculares del Xenotrasplante*. Seminari de l'assignatura: Bioquímica i genética molecular aplicada a la Veterinària. Llicenciatura de Veterinaria, Universitat Autònoma de Barcelona. 2011.

